

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Institut de physiologie

FACULTÉ DE MÉDECINE
Prof. J. POSTERNAK

**Effets de quelques narcotiques
sur l'excitabilité et sur la conductibilité
des fibres nerveuses**

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Jean BERNEY

de

L'ABBAYE (Suisse)

Thèse N° 2491

GENÈVE
Editions Médecine et Hygiène
1957

**Effets de quelques narcotiques
sur l'excitabilité et sur la conductibilité
des fibres nerveuses**

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Jean BERNEY

de

L'ABBAYE (Suisse)

Thèse N° 2491



GENÈVE
Editions Médecine et Hygiène
1957

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur J. Posternak, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 22 mai 1957.

Le doyen :

Eric MARTIN

Thèse N° 2491

Toute ma reconnaissance va au Professeur Jean Posternak grâce à qui ce travail a été réalisé et qui reste le maître estimé.

Je remercie également Monsieur Marcel Rüphi pour sa collaboration amicale.

A MES PARENTS.

A MON EPOUSE.

TABLE DES MATIERES

	pages
I. INTRODUCTION	7
II. NOTICE HISTORIQUE	9
1. Excitabilité	9
2. Vitesse de conduction	9
III. METHODE ET TECHNIQUES	10
1. Conditions d'expérience	10
2. Principe des mesures	11
3. Chambres d'expérience	12
4. Equipement électrique	12
5. Techniques d'expérimentation	13
6. Evaluation des résultats	15
7. Concentrations utilisées	15
IV. RESULTATS	17
1. Effets des narcotiques sur l'excitabilité après 30 minutes d'action	17
2. Evolution de l'excitabilité sous l'action de concen- trations de narcotiques bloquant environ 50 % des fibres A α en 30 minutes	18
3. Effets de l'éther sur l'excitabilité	19
4. Vue d'ensemble des effets sur l'excitabilité	19
5. Effets de l'hypertonie et de la dilution des électrolytes	20
6. Effets du potassium sur l'excitabilité	21
7. Evolution de la vitesse de conduction sous l'influence de divers narcotiques	21
V. DISCUSSION	24
1. Remarques préliminaires	24
2. Effets des narcotiques sur le potentiel de repos et sur l'excitabilité	25
3. Effets des narcotiques sur la courbe voltage liminaire durée du stimulus et sur la chronaxie	28
4. Effets des narcotiques sur la vitesse de conduction	29
5. Le stade d'excitation de l'anesthésie générale	32
VI. RESUME ET CONCLUSIONS	33
II. BIBLIOGRAPHIE	47



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546408_0037

I. INTRODUCTION

La surexcitabilité qui peut apparaître sous l'action des narcotiques est un phénomène qui a particulièrement attiré l'attention des chercheurs. Il a été observé sur un matériel très varié et paraissait si général que Winterstein (1926) n'a pas hésité à écrire : "..... Stoffe, deren Hauptwirkung innerhalb weiter Grenzen in einer reversiblen Herabsetzung der Lebenstätigkeit besteht, in schwacher Konzentration als "Reize" zu wirken vermögen". Mais plusieurs auteurs, dont le premier en date semble être Efron (1885), ont constaté que cette surexcitabilité ne survient pas dans toutes les narcoses: certains narcotiques la provoquent, d'autres non. L'un des objectifs de ce travail a été de préciser ces différences et d'en établir les causes. Les expériences ont porté sur deux aspects de l'action des narcotiques.

A. Mesure des effets d'une série de narcotiques sur l'excitabilité du nerf isolé de la Grenouille

L'excitabilité du nerf dépend entre autres facteurs et dans certaines limites de la hauteur de son potentiel de repos. Elle s'élève lorsque ce potentiel diminue et s'abaisse dans le cas contraire. Or, il est bien établi que les narcotiques peuvent avoir sur le potentiel de repos des effets divers : certains dépolarisent la membrane, d'autres l'hyperpolarisent, d'autres enfin n'ont pas d'effet significatif sur sa polarisation. L'une des questions examinées ici est donc celle des relations entre les effets des narcotiques sur l'excitabilité et leurs effets sur le potentiel de repos. Le stade d'excitation de l'anesthésie générale de l'homme et des animaux supérieurs n'a pas été étudié expérimentalement dans ce travail. Les problèmes qu'il pose seront esquissés au moment de conclure.

B. Mesure des effets d'une série de narcotiques sur la
vitesse de conduction de la fibre nerveuse

On sait depuis longtemps que les narcotiques diminuent la vitesse de conduction des fibres nerveuses avant de la supprimer. Celle-ci, entre autres, dépend de l'état de la membrane nerveuse, ou plus précisément de la hauteur du potentiel d'action du segment de nerf activé et de l'excitabilité du segment voisin encore inactif. Il était intéressant par conséquent de contrôler si la surexcitabilité produite par certains narcotiques pouvait s'accompagner d'une augmentation de la vitesse de conduction.

Pour de telles études, il importe d'examiner les effets des différents narcotiques dans des conditions comparables. Or, le pouvoir narcotique peut varier considérablement d'une substance à l'autre, ce qui nécessite pour chacune d'elle le choix d'une concentration convenable. Des concentrations isonarcotiques ont été utilisées dans une grande partie des expériences effectuées au cours de ce travail, c'est-à-dire des concentrations provoquant un bloc de conduction réversible dans un même pourcentage des fibres d'un nerf en un temps donné. Les effets irréversibles n'ont pas été pris en considération : il s'agit de phénomènes toxiques.

II. NOTICE HISTORIQUE

1. EXCITABILITE

Il semble que Humboldt (1797) ait signalé le premier une augmentation d'excitabilité provoquée par des narcotiques sur un organe isolé. Il s'agissait de l'action de l'éther et de l'alcool sur le muscle de grenouille.

En 1885, Efron démontrait que l'excitabilité d'une préparation neuro-musculaire commençait par être augmentée sous l'action de l'alcool méthylique et de l'alcool éthylique avant de baisser. Avec l'alcool amylique, l'auteur ne pouvait mettre en évidence une telle période de surexcitabilité. Dold (1906), sur le coeur de grenouille, avec une série d'alcools notait une augmentation de la fréquence et de la force de contraction, tout en indiquant que l'action excitatrice était d'autant plus faible que le pouvoir narcotique était plus grand. C'est la première tentative de sérier les observations.

En 1925, Blume signalait que les alcools éthylique et méthylique, de même que l'éther et le chloroforme, provoquaient une surexcitabilité transitoire et que celle-ci n'apparaissait pas sous l'action de l'alcool heptylique.

Depuis lors, d'autres travaux encore ont montré que les narcotiques ne provoquent pas tous une surexcitabilité cellulaire, mais il ne semble pas qu'un effort ait été fait pour fournir une explication à ces différences d'action. Signalons les travaux de Feng et Li (1941) sur la jonction neuro-musculaire, de Laget, Posternak et Mangold (1950) sur le nerf de grenouille, d'Arvanitaki et Chalazonitis (1950) sur l'axone géant de Sépia, de Coraboeuf et coll. (1955) sur le nerf de grenouille.

2. VITESSE DE CONDUCTION

Gad (1889) prétendait que l'alcool diminuait la vitesse de conduction, tandis que l'excitabilité pouvait être augmentée. Davis et coll. (1925 et 1926) précisaient que la vitesse de conduction était uniformément abaissée dans tout le segment narcotisé d'un nerf (ce qu'avait déjà montré Adrian, 1912 et 1914), que la hauteur du potentiel d'action y était réduite et qu'à la sortie de la chambre à narcose l'influx nerveux retrouvait et sa vitesse et son P.A. normaux. Mais la littérature ne signale pas, semble-t-il, d'accélération de la conduction provoquée par des narcotiques.

III. METHODE ET TECHNIQUES

Les expériences ont été faites sur le nerf sciatique-péronier de la Grenouille (*Rana esculenta*). Plusieurs narcotiques ou diverses concentrations d'un même narcotique ont pu être examinés sur le même nerf au cours d'une même expérience.

1. CONDITIONS D'EXPERIENCE

a) Après dissection, le nerf était mis au réfrigérateur à 4°C pour une heure au moins, puis il était monté dans la chambre de plexiglas décrite plus bas; les mesures n'étaient commencées qu'après stabilisation du nerf, soit 30 à 100 minutes après le montage sur les électrodes.

b) A l'exception du segment traité par le narcotique, le nerf était environné d'une atmosphère humide composée d'un mélange de 95 % O₂ + 5 % CO₂ saturé d'eau. (Comme l'a montré Lorente de No (1947), le gaz carbonique est un stabilisateur physiologique de la membrane nerveuse).

c) La composition de la solution de Ringer utilisée dans ces expériences pour la dilution des narcotiques et pour laver le segment traité du nerf était la suivante :

NaCl	6,5 g/l	111,0 mM/l
NaHCO ₃	1,0 g/l	11,9 mM/l
CaCl ₂	0,16 g/l	1,44 mM/l
KCl	0,1 g/l	1,34 mM/l

Cette solution était équilibrée avec un courant du mélange gazeux O₂ + CO₂ grâce à un filtre disperseur et son pH était de 7,4; son abaissement cryoscopique était de 0,442°C.

d) Les solutions de narcotiques ou de Ringer dans lesquelles le segment traité était immergé se renouvelaient goutte à goutte et circulaient constamment autour de la préparation, assurant ainsi la constance du milieu extérieur.

e) Les variations de température au cours d'une même expérience n'ont pas dépassé 2°C et toutes les expériences ont été réalisées entre 18 et 23°C.

f) Le segment traité avait au moins 3 cm de longueur et dans certaines expériences plus de 6 cm. Cette longueur paraît suffisante

pour que les courants de démarcation qui peuvent circuler entre le segment traité et les parties voisines du nerf n'influencent pas les mesures de manière appréciable.

2.

PRINCIPE DES MESURES

a) Conduction

Le potentiel d'action (P.A.) des fibres A α provoqué par un stimulus électrique d'intensité supramaximale appliqué en amont du segment traité était dérivé en aval, amplifié et mesuré sur l'écran de l'oscillographe cathodique. Son amplitude est une indication du nombre de fibres conduisant des influx nerveux. La baisse de hauteur du P.A. sous l'action des narcotiques permettait d'évaluer le pourcentage de fibres dont la conduction était bloquée. Cette baisse de hauteur du P.A. a été prise comme test de l'effet narcotique.

b) Seuil d'excitabilité

Il était mesuré par l'intensité nécessaire pour qu'un stimulus électrique appliqué au milieu du segment traité provoque la plus petite réponse visible sur l'écran de l'oscillographe. L'intensité du stimulus était déterminée par le voltage du courant rectangulaire appliqué.

c) Vitesse de conduction

Le temps s'écoulant entre l'application du stimulus en amont du segment traité et l'arrivée du P.A. aux électrodes de dérivation en aval (temps de conduction) était mesuré sur des enregistrements photographiques. Les changements Δt du temps de conduction survenant sous l'action d'un narcotique pouvaient facilement être obtenus en superposant l'oscillogramme de contrôle et l'oscillogramme pris pendant l'action narcotique. Ces changements étaient dus uniquement à l'action du narcotique sur le segment traité du nerf. La vitesse de conduction v dans le segment traité était alors donnée par :

$$v = \frac{l}{\frac{t_R}{L} + \frac{\Delta t}{L'}}$$

où

- L = longueur du nerf entre la cathode de stimulation et l'électrode de dérivation la plus rapprochée
 L' = longueur du segment traité
 t_R = temps de conduction pour la longueur L lorsque le segment traité est irrigué par la solution de Ringer.
 Δt = changement du temps de conduction pour la longueur L sous l'action du narcotique.

3. CHAMBRES D'EXPERIENCE

Les nerfs étaient placés dans une chambre A de plexi-glas à trois compartiments. Les solutions baignaient le nerf dans le compartiment central, où elles étaient amenées par un robinet à trois voies permettant l'introduction soit de solution de Ringer, soit de solution de narcotique. Le débit de liquide était réglable et contrôlé par des compte-gouttes; son écoulement se faisait par les trous des cloisons servant au passage du nerf. Un robinet de vidange permettait l'évacuation rapide du compartiment pour les mesures de seuil ou pour les changements de solution.

Le segment traité était long de 3 cm environ et le nerf pouvait être stimulé en deux endroits différents par deux paires d'électrodes en argent chloruré placées l'une en amont, l'autre au milieu du segment traité. La distance inter-électrode pour chaque paire était de 1 cm. En aval du segment traité se trouvaient les électrodes de dérivation, en argent chloruré également.

Une chambre B (fig.1) conçue selon les mêmes principes mais permettant d'irriguer un segment de nerf long de 6 cm environ, a été utilisée dans une partie des expériences.

4. EQUIPEMENT ELECTRIQUE

Il se composait de deux stimulateurs American Electronic Laboratories Model 104, donnant des chocs électriques rectangulaires de fréquence, de durée et de voltage réglables, appliqués au nerf par l'intermédiaire d'unités d'isolement à ondes porteuses à haute fréquence, selon le principe décrit par O. Schmitt (1948) et O.A.M. Wyss (1949), d'un préamplificateur à couplage capacitif Grass Model P 4 et d'un oscillographe à rayons cathodiques. Une caméra permettait la photographie des P.A.

5.

TECHNIQUES D'EXPERIMENTATION

Cinquante-neuf préparations ont été examinées selon trois techniques différentes. L'excitabilité a été mesurée dans les expériences faites selon les techniques I et II. La vitesse de conduction a été déterminée selon les techniques II B et III.

Technique N° I

Elle a été utilisée sur 31 préparations. Les nerfs étaient disséqués à partir du plexus lombaire jusqu'à l'articulation tibio-tarsienne et le segment traité était long de 3 cm environ. L'effet des narcotiques sur la conduction et l'excitabilité a été mesuré après 30 minutes d'action. Puis le nerf était lavé dans une solution de Ringer pendant une heure au moins et un nouvel essai était entrepris après restauration de la conduction. En 30 minutes la narcose atteignait un état voisin de l'équilibre et le P.A. ne diminuait plus guère de hauteur. Pour ces essais, une gamme de concentrations de narcotiques a été utilisée, les unes bloquant la conduction dans une partie des fibres A α , les autres, plus faibles, ne manifestant pas d'action sur la hauteur du P.A. Des concentrations bloquant en 30 minutes la conduction, dans environ 50 % des fibres A α ont ainsi été établies pour les différentes substances examinées. L'excitabilité était testée par la mesure de la rhéobase. Avec les alcools et avec l'éther, la courbe voltage liminaire-durée du stimulus a été également établie. Seule la rhéobase était mesurée après l'action des autres agents.

Techniques N° II

A/ Sur quatre nerfs préparés selon la technique N° I, l'évolution de la hauteur du P.A. et celle de l'excitabilité ont été suivies pendant et après la narcose. La durée du courant stimulant était de 1 ms. Cette durée est très voisine du temps utile rhéobasique; un courant de longue durée, avec ses effets non négligeables sur la stabilité du nerf (Monnier et Lavigne, 1952) a été évité pour ces essais où le nerf était stimulé fréquemment. L'intervalle des mesures était de une minute ou plus selon la vitesse de variation des propriétés examinées.

B/ L'évolution du seuil a été suivie comme ci-dessus sur 17 préparations phalangiennes (Blair et Erlanger 1933). Le nerf, disséqué jusqu'à l'extrémité du troisième orteil, ne contenait

guère à ce niveau qu'une vingtaine de fibres A et l'on pouvait discerner sur l'écran de l'oscillographe, à mesure que l'on augmentait l'intensité du stimulus, l'entrée en action des fibres les unes après les autres. Avec cette technique, la dispersion des résultats a été plus grande qu'avec les précédentes: le nombre de fibres étant petit, les fluctuations individuelles d'excitabilité prennent une importance plus considérable. Par contre, les effets des narcotiques sont plus frappants qu'avec les autres techniques. Dans ce dernier groupe d'expériences, le P.A. a été photographié.

La chambre B utilisée ici (fig.I) correspond en principe à la description faite plus haut. Les modifications sont les suivantes: 1) le segment traité avait environ 6 cm. 2) les cloisons de séparation des compartiments comprenaient un dispositif amenant une circulation de solution de Ringer au contact du nerf, qui était ainsi continuellement lavé de part et d'autre du compartiment à narcose; ceci évitait la diffusion du narcotique au-delà du segment traité dont la longueur pouvait être déterminée assez exactement; 3) l'extrémité distale du nerf était si fine que pour empêcher sa dessiccation un réservoir rempli d'eau distillée et muni d'un disperseur était fixé en appendice du compartiment d'enregistrement et communiquait avec lui par une large fenêtre; le mélange $O_2 + CO_2$ s'y humidifiait et maintenait l'extrémité du nerf dans des conditions favorables; 4) les électrodes de dérivation étaient en fil de platine.

Technique N° III

Dans cette technique, le P.A. d'une seule fibre a été enregistré. L'extrémité distale du nerf sciatique-péronier était dégainée sous le microscope et ses fibres dissociées les unes des autres. Transporté dans la chambre B, le nerf était alors monté sur les électrodes de stimulation, puis sous le microscope l'une des fibres était chargée sur l'électrode d'enregistrement faite d'un mince crochet de platine. Cette fibre émergeait d'un lac de solution de Ringer mis à la terre. L'enregistrement se faisait en dérivation unilatérale, le préamplificateur Grass étant précédé d'un étage d'entrée à haute impédance en montage cathodyne.

Pendant l'action des narcotiques, le nerf était stimulé à peu près une fois toutes les cinq secondes et de temps à autre une photographie du P.A. était prise.

VI.

EVALUATION DES RESULTATS

L'écart-type (s) des changements d'excitabilité sans narcose (Techniques N° I et II) a été calculé à partir d'expériences dans lesquelles le nerf était soumis à la solution de Ringer normale. Les seuils sous narcose ont été exprimés dans certains cas par rapport au seuil de contrôle au Ringer, celui-ci étant égal à 1,0. Les résultats étaient considérés comme significativement différents de la valeur de contrôle s'ils se situaient en dehors d'une bande limitée par les valeurs $1,0 \pm 2 \text{ s.}$

La valeur des mesures de la vitesse de conduction (Techniques N° IIB et III) a été appréciée de la façon suivante. Une demi-heure environ après l'installation du nerf dans la chambre, la vitesse de conduction était à peu près stable, elle augmentait en général légèrement au cours d'expériences de longue durée, mais cette variation (en moyenne 2,7 % par heure) était assez lente pour que deux P.A. photographiés en superposition à deux minutes d'intervalle se recouvrent parfaitement et ne puissent être distingués. Par conséquent, les différences, même très faibles, entre les temps de conduction, mesurées sur des photographies successives prises pendant qu'agissait le narcotique étaient significatives. Que le segment traité du nerf baigne dans la solution de Ringer ou qu'il soit hors du liquide, la vitesse de conduction restait inchangée.

7.

CONCENTRATIONS UTILISEES

Le tableau N° I donne la liste des narcotiques étudiés, accompagnés des concentrations auxquelles ils ont été utilisés. Les deux premiers nombres indiquent en mM/l les extrêmes des gammes de concentrations de la technique N° I. Le troisième nombre, souligné, correspond aux concentrations isonarcotiques ayant bloqué la conduction de 50 % approximativement des fibres A_α en 30 minutes.

Lors des essais avec enregistrement du P.A. d'une seule fibre des concentrations de narcotiques qui bloquent la conduction en 10 minutes environ étaient recherchées. Il était difficile de les obtenir exactement parce qu'elles variaient d'une préparation à l'autre. Cependant un ordre de grandeur a été respecté, ce qui permet de comparer les résultats des divers essais. Ces concentrations étaient en général quelque peu supérieures à celles qui sont soulignées dans le tableau N° I.

Tableau N° I : Concentrations utilisées (milli-moles par litre)

Méthanol	1980	-	250	<u>1490</u>
Ethanol	860	-	170	<u>770</u>
n-Propanol	270	-	34	<u>180</u>
n-Butanol	87	-	3,3	<u>66</u>
n-Pentanol	19	-	3,7	<u>14</u>
n-Hexanol	5,6	-	0,8	<u>5,6</u>
n-Heptanol	4,2	-	0,18	<u>2,1</u>
n-Octanol	1,3	-	0,13	<u>0,95</u>
Acétone	820	-	68	<u>550</u>
Uréthane	225	-	4,5	<u>110</u>
Ether	193	-	39	<u>96</u>
Chloroforme	75	-	1,3	<u>13</u>

IV. RESULTATS

1. EFFETS DES NARCOTIQUES SUR L'EXCITABILITE APRES 30 MINUTES D'ACTION

a) Effets des narcotiques sur la rhéobase

A des concentrations qui, après 30 minutes d'action, ne suppriment la conduction que dans une faible partie des fibres $A\alpha$, ainsi qu'à des concentrations un peu inférieures ne réduisant pas l'amplitude du P.A., le méthanol et l'éthanol ont augmenté l'excitabilité, c'est-à-dire ont abaissé la rhéobase. Cette baisse, exprimée en pourcents des valeurs de contrôle, a atteint au maximum 43 % avec le méthanol et 22 % avec l'éthanol. Le propanol et les alcools supérieurs n'ont pas augmenté l'excitabilité de manière significative.

Avec l'acétone, une baisse de la rhéobase allant jusqu'à 20 % a pu être mise en évidence; après 30 minutes d'action de l'uréthane, de l'éther et du chloroforme, il n'y a pas eu d'augmentation d'excitabilité.

A des concentrations suffisantes pour bloquer la conduction dans une grande partie des fibres $A\alpha$ après 30 minutes d'action, tous les narcotiques examinés ont élevé la rhéobase et ont diminué l'excitabilité de la préparation. Dans certains essais, la rhéobase a pu s'élever jusqu'à 3 fois la valeur de contrôle : ainsi une concentration d'éthanol a en une demi-heure abaissé le P.A. à 3 % de sa valeur de contrôle et élevé la rhéobase jusqu'à 3,3 fois sa valeur avant l'administration du narcotique (expérience N° 5). Le plus souvent, aux plus fortes concentrations utilisées, la rhéobase a été environ doublée.

b) Effets des narcotiques sur la courbe voltage liminaire-durée du stimulus

Cette étude a été effectuée selon la Technique N° I avec les huit premiers alcools aliphatiques primaires et avec l'éther.

Pour exprimer les effets de ces substances, le rapport entre le voltage liminaire V pour un choc bref (0,05 ms) et la rhéobase V_0 (durée du stimulus 5 ms) a été calculé. Les variations de ce rapport V/V_0 se font dans le même sens que celles de la chronaxie et en sens inverse de celles de la rhéobase (v. Kries, 1919); Klensch, 1949).

Pour des raisons techniques, V/V_0 a été préféré à la chronaxie; celle-ci en effet n'a pas toujours été mesurée directement et sa valeur aurait dû être déterminée graphiquement sur les courbes voltage-durée.

Afin de mettre en évidence cette corrélation entre V_0 et V/V_0 , la droite de régression a été calculée à partir de l'ensemble des observations de contrôle faites avant l'action des narcotiques. Son coefficient de régression $b = -0,0157$ indique que lorsque la rhéobase s'élève de 1 mV, le rapport V/V_0 diminue de 0,0157 en moyenne. Le coefficient de détermination de cette corrélation est $B = 0,656$, son coefficient de corrélation $r = -0,81$ ¹. Les valeurs moyennes obtenues sont les suivantes : $V_0 = 120 \text{ mV} \pm 50$; $V = 490 \text{ mV} \pm 130$; $V/V_0 = 4,4 \pm 0,95$.

Après 30 minutes d'action des narcotiques, les changements de V/V_0 par rapport aux valeurs de contrôle ont été recherchés : V/V_0 s'est en général élevé lors d'une baisse de la rhéobase et abaissé lors d'une augmentation de la rhéobase. Ainsi les concentrations de méthanol qui ont abaissé la rhéobase ont amené une augmentation de V/V_0 . Quelques mesures directes de chronaxie ont montré qu'elle varie dans le même sens que V/V_0 et en sens inverse de la rhéobase.

Ces modifications en sens inverse de V_0 et de V/V_0 indiquent que les narcotiques modifient davantage l'excitabilité par des stimulus de longue durée (V_0) que celle par des chocs brefs (V). Les facteurs qui déterminent les différences d'excitabilité dans diverses préparations non narcotisées, provoquent également ces changements en sens inverse comme l'indique la corrélation mentionnée ci-dessus.

La figure 2 montre qu'une élévation significative du rapport V/V_0 n'a été observée que sous l'action des alcools inférieurs.

2. EVOLUTION DE L'EXCITABILITE SOUS L'ACTION DE CONCENTRATIONS DE NARCOTIQUES BLOQUANT ENVIRON 50 % DES FIBRES A_α EN 30 MINUTES

Sous l'influence du méthanol et de l'éthanol, le nerf a commencé par présenter une phase de surexcitabilité qui a cédé le pas à une baisse d'excitabilité. Dans la période initiale, la baisse du seuil a atteint au maximum respectivement 76 % et 64 % de sa valeur de contrôle; elle s'est installée immédiatement après l'arrivée du narcotique et a évolué rapidement (fig. 3). Le propanol a produit parfois

¹ Pour une définition de ces coefficients, cf. Linder A., Statistische Methoden, Birkhäuser, Basel (1951) p. 26-34.

une légère augmentation de l'excitabilité au début de son action, qui a été en général à la limite de signification; pourtant une baisse du seuil de 21 % a été observée dans un essai.

A partir du butanol, les alcools supérieurs n'ont pas conduit à des états de surexcitabilité significatifs; la baisse d'excitabilité est survenue d'emblée ou après un délai. La figure 4 permet de comparer les effets sur l'excitabilité du butanol et du méthanol à des concentrations ayant amené des blocs de conduction analogues.

L'uréthane, comme les alcools supérieurs, a provoqué une hausse presque immédiate du seuil. Les effets de l'acétone et du chloroforme ont été comparables à ceux de l'éthanol; les baisses de seuil enregistrées avec l'acétone ont atteint au maximum 45 % de la valeur de contrôle et celles obtenues avec le chloroforme 50 % (figures 5 et 6).

3.

EFFETS DE L'ETHER SUR L'EXCITABILITE

Avec l'éther, les résultats n'ont pas été constants : la figure 7 montre l'effet de la même concentration d'éther sur deux préparations différentes. Sur l'une le narcotique a provoqué une augmentation légère mais significative de l'excitabilité, sur l'autre une diminution presque immédiate; le P.A. a été suivi sur l'une des préparations.

4.

VUE D'ENSEMBLE DES EFFETS SUR L'EXCITABILITE

Les résultats obtenus avec les trois techniques ont été groupés en un seul graphique (fig. 8). Les valeurs indiquées sont celles des seuils après 30 minutes d'action (Technique No I) et celles des seuils minimums et maximums mesurées au cours des essais où l'évolution de l'excitabilité a été suivie pendant la narcose (Techniques N° II). Ces seuils sont exprimés relativement aux seuils de référence à la solution de Ringer. La signification des symboles est donnée dans la légende. De part et d'autre de la ligne de 1,0, seuil de référence, sont indiquées les limites de $1,0 \pm 2s$ (écart-type) pour la Technique N° IIB (cf. Tableau N° II), délimitant une bande en dehors de laquelle les résultats sont significatifs avec une probabilité de 95 %.

La dispersion des seuils de référence obtenus avec les Techniques N° I et II a été calculée à partir de mesures effectuées sur des nerfs traités par la solution de Ringer normale, en respectant le rythme des mesures des expériences de narcose. Pour ce calcul, la va-

leur de chaque seuil a été exprimée par rapport à celle de la mesure précédente égale à 1,0; en effet, dans les essais de narcose, les seuils obtenus sous l'action de narcotiques ont souvent été exprimés par rapport à des seuils de référence mesurés juste avant l'application du narcotique.

Tableau N° II : Ecart-types (s) de la répartition des mesures pour les techniques N° I et II

Technique	Ecart-type (s)
I	$\pm$ 0,084
IIA	$\pm$ 0,022
IIB	$\pm$ 0,1

Certains narcotiques sont donc capables d'augmenter l'excitabilité du nerf; ce sont parmi les agents examinés : le méthanol, l'éthanol, l'acétone, le chloroforme et parfois l'éther et le propanol. D'autres au contraire ne le font pas, ainsi les alcools supérieurs et l'uréthane.

5. EFFETS DE L'HYPERTONIE ET DE LA DILUTION DES ELECTROLYTES

Les narcotiques les moins puissants tels que le méthanol, l'éthanol et l'acétone ont été utilisés à des concentrations souvent supérieures à 0,5 M. Comme ces substances ont été ajoutées à la solution de Ringer, il s'en est suivi une hypertonie du milieu baignant le nerf et une dilution des électrolytes. Ainsi dans une solution de méthanol à 6% (1,5 M) parfois utilisée pour suivre l'évolution des effets de cet agent, la concentration des électrolytes ne représente que 94 % de celle du Ringer normal. De plus, l'abaissement cryoscopique total de la solution narcotique est plus élevé que celui de la solution de Ringer. ($\Delta t_R = 0,442^\circ \text{C}$; $\Delta t_{C_1} = 2,745^\circ \text{C}$)

Pour déterminer si la dilution des électrolytes et un tel abaissement cryoscopique jouaient un rôle dans les modifications de l'excitabilité et de la conduction observées lors de l'application de certains narcotiques, les expériences suivantes ont été entreprises. Les effets d'une solution de Ringer diluée par addition de 6 % d'eau distillée et ceux de solutions de Ringer rendues hypertoniques par l'adjonction d'une quantité de saccharose donnant un abaissement cryoscopique semblable à celui d'une solution de méthanol à 6 %. (1,5 M ;

$\Delta t = 2,745^{\circ} \text{C}$) ou d'éthanol à 4,5 % (0,77 M; $\Delta t = 1,41^{\circ} \text{C}$) ont été examinés. A elle seule la dilution des électrolytes n'a pas abaissé la hauteur du P.A. de la préparation; par contre, elle a légèrement élevé le seuil d'excitation. Les solutions hypertoniques décrites ci-dessus ont constamment amené une hausse immédiate, importante du seuil, tandis qu'après environ cinq minutes d'action survenait une baisse de la hauteur du P.A. facilement réversible. Il n'y a pas eu de différence notable entre les effets de solutions hypertoniques où les électrolytes étaient maintenus à une concentration normale et les solutions hypertoniques dans lesquelles les électrolytes avaient été dilués dans la même proportion que s'il s'était agi de solutions de narcotiques.

La figure 9 illustre ces résultats. Sur la même préparation ont agi successivement une solution hypertonique dont l'abaissement cryoscopique était le même que celui d'une solution d'éthanol à 4,5 % (0,77 M), les électrolytes étant maintenus à leur taux normal et une solution d'éthanol (0,685 M). Sous l'action de l'éthanol, le seuil commence par s'abaisser alors qu'avec la solution hypertonique de saccharose, il s'élève immédiatement.

6.

EFFETS DU POTASSIUM SUR L'EXCITABILITE

Pour faciliter l'analyse de l'action des narcotiques dépolarisants, les effets de l'un d'eux, l'éthanol, sur l'excitabilité et la conduction ont été comparés à ceux d'un cation dépolarisant, le potassium. La figure 10 illustre une telle expérience. Sous l'action d'une solution de Ringer à laquelle 50 mM/l de KCL ont été ajoutées, le seuil a baissé d'abord assez rapidement, puis est remonté quelque peu mais s'est maintenu au-dessous de la valeur de contrôle. Le P.A. n'a commencé à baisser qu'après 10 minutes, alors que le seuil avait déjà atteint son minimum. L'éthanol à 4 % dans une solution de Ringer a produit une baisse initiale du seuil qui a fait rapidement place à une hausse au-dessus de la valeur de référence. Le P.A. a baissé presque immédiatement pendant l'évolution diphasique du seuil. La restauration est plus lente avec le potassium qu'avec l'alcool.

7.

EVOLUTION DE LA VITESSE DE CONDUCTION SOUS L'INFLUENCE

DE DIVERS NARCOTIQUES

Les résultats des expériences réalisées avec enregistrement du P.A. d'une seule fibre ont confirmé ce que quelques essais sur des préparations phalangiennes avaient indiqué. Ces résultats sont

les suivants: 1) le ralentissement provoqué par les narcotiques est un phénomène constant, tous les agents examinés le font; la vitesse de conduction a été parfois diminuée d'environ 50 % sans qu'il y ait bloc; 2) avec les alcools ayant de trois à huit atomes de carbone, ce ralentissement de la conduction a été immédiat et a augmenté progressivement jusqu'à ce que le bloc survienne; il en a été de même avec l'éther et l'acétone; 3) au début de l'action du méthanol, la vitesse de conduction a commencé par augmenter; cette augmentation a atteint jusqu'à 12 % de la vitesse normale et sa durée a été de 1 1/2 à 2 1/2 minutes avec les concentrations utilisées; puis le ralentissement s'est installé et a progressé; une augmentation de la vitesse de conduction a été également décelable avec l'éthanol, mais elle n'a toutefois pas dépassé 4 % de la vitesse de contrôle; sa durée a été d'environ une minute (cf. Tableau N° III); 4) le chloroforme a provoqué une nette accélération dans un essai sur quatre; lors de cet essai, la concentration de narcotique appliquée pendant dix minutes n'a pas supprimé la conduction, alors que dans les trois autres essais le bloc est survenu en moins de dix minutes; 5) dans deux essais sur trois, l'uréthane a accéléré la conduction au cours d'une première phase de son action, puis la vitesse de conduction a rapidement diminué avant le bloc; l'augmentation de la vitesse a atteint 7 % dans un des essais.

Sous l'action de l'éthanol et du méthanol, l'évolution de la vitesse de conduction a été régulière; avec l'uréthane par contre, la vitesse a été instable, présentant des variations brusques, oscillant autour de la valeur de contrôle, avant qu'elle ne diminue et que le bloc survienne.

Certains narcotiques peuvent accélérer la conduction de l'influx le long d'une fibre nerveuse avant de la ralentir et de la supprimer; c'est le cas, par exemple, de l'éthanol et du méthanol, du chloroforme parfois et de l'uréthane. Les autres narcotiques examinés en ont été incapables.

Tableau N° III : Action des narcotiques sur la vitesse de conduction
d'une seule fibre

Ensemble des résultats obtenus avec les substances ayant provoqué une accélération de la conduction.

Numéro de l'ex-périence	Narcotique	Concentration (mM)	Vitesse de contrôle en m/s	Vitesse la plus grande mesurée sous narcose en % de la vitesse de contrôle	Vitesse la plus petite mesurée sous narcose en % de la vitesse de contrôle
91	méthanol	1870	20	112	60
92	"	1490	24	108	82
93	"	1515	20	104	
95	"	1800	17,5	104	54
95	"	1800	16,5	103	
96	"	1800	24,5	102	77
96	"	1800	24	105	
97	"	1870	18	112	63
92	éthanol	770	25	102	99
93	"	685	18	102	57
94	"	685	29	94	67
94	"	685	24	104	
95	"	770	18	96	
96	"	770	25	100	
96	"	770	25	102	87
97	"	770	18	103	
96	uréthane	110	26	98	78
97	"	110	18	107	
97	"	110	19	106	
95	chloroforme	13	17	100	
95	"	13	17	100	
96	"	14,5	21	96	
97	"	10,5	18	106	76,5

V. DISCUSSION

1.

REMARQUES PRELIMINAIRES

a) Dans la présentation de la méthode, les conditions d'expérience ont été établies. Il était nécessaire de définir des concentrations isonarcotiques pour pouvoir comparer les changements provoqués par les diverses substances sur les propriétés de la préparation.

Parmi les nombreux effets des narcotiques sur les nerfs, il semble indiqué de choisir comme critère de la narcose le bloc réversible de la conduction. C'est cet effet qui est la manifestation fonctionnellement la plus significative de la narcose du nerf, puisque conduire des influx est la fonction même des fibres nerveuses. La diminution de hauteur du P.A. des fibres A α a été utilisée comme mesure de la narcose. Lors de la narcose d'un tronc nerveux contenant une forte population de fibres, le P.A. baisse de manière continue. Avec une préparation ne contenant qu'un nombre relativement petit de fibres telle que la préparation phalangienne la baisse du P.A. sous l'action des narcotiques se fait par paliers, le bloc de chacune des fibres ayant une répercussion importante sur la hauteur du P.A. L'évolution discontinue du P.A. dans de telles préparations rend malaisée l'appréciation du degré de narcose; c'est pourquoi les graphiques relatifs à ces essais ne comportent pas de courbe d'évolution du P.A.

b) La mesure des modifications d'excitabilité d'un nerf soumis à l'action d'un narcotique s'effectue évidemment sur les fibres qui n'ont pas été bloquées. Lorsque l'exploration s'adresse à un groupe homogène de fibres, celles du type A α dans ces expériences, la persistance de la conduction dans certaines d'entre elles, alors que d'autres sont bloquées, peut être due à des causes différentes :

- différence de concentration des narcotiques.

Le narcotique doit diffuser dans le tronc nerveux de la périphérie vers le centre. Avant qu'un équilibre soit atteint, la concentration en narcotique sera plus forte au niveau des fibres périphériques du tronc nerveux que des fibres centrales.

- différence de sensibilité des fibres nerveuses

Une fois l'équilibre atteint, ce qui paraît en général réalisé au cours de 30 minutes d'application des narcotiques, les différences individuelles de sensibilité

des fibres sont seules en cause. A certaines concentrations, une partie d'entre elles sont bloquées, d'autres non.

c) Etant donné les résultats obtenus avec des solutions de Ringer rendues hypertoniques ou diluées, la baisse de seuil produite par les narcotiques peu puissants utilisés à concentrations élevées, comme le méthanol, l'éthanol et l'acétone, ne peut être due à l'hyper-tonie de la solution ni à la dilution des électrolytes par le narcotique. On peut se demander en revanche si l'hyper-tonie de ces solutions ne joue pas un rôle dans le bloc de conduction (fig.9). Cependant, la membrane nerveuse n'est peut-être pas une barrière aussi importante pour les molécules de ces narcotiques que pour les molécules de saccharose; l'abaissement cryoscopique pourrait donc ne pas constituer une mesure du pouvoir osmotique réel exercé par des solutions de narcotiques au niveau de la fibre nerveuse.

2. EFFETS DES NARCOTIQUES SUR LE POTENTIEL DE REPOS ET SUR L'EXCITABILITE

Plusieurs auteurs après Voelkel (1921), ont montré les effets de nombreux narcotiques sur la polarisation électrique de la membrane des fibres nerveuses. Ces dernières années, Posternak et ses collaborateurs ont étudié les effets sur le potentiel de repos du sciatique de grenouille de doses isonarcotiques. Leurs résultats sont résumés en un graphique (fig. 12) qui montre le potentiel de démarcation produit par les narcotiques à des concentrations amenant un bloc de conduction dans environ 50 % des fibres Aa en 30 minutes; les substances y sont rangées dans l'ordre croissant de leur volume moléculaire (vol. mol. = Poids mol./densité). Le méthanol, l'éthanol et le propanol dépolarisent la membrane et cet effet est d'autant plus marqué que le volume moléculaire est plus petit. Le butanol ne réduit que peu le potentiel de repos et les alcools supérieurs sont légèrement hyperpolarisants. D'autre part, l'acétone, que son volume moléculaire place entre l'éthanol et le propanol, a également un effet dépolarisant intermédiaire entre ceux de ces deux alcools. L'éther, selon ce graphique, est légèrement hyperpolarisant, de même que l'uréthane, alors que le chloroforme dépolarise.

Il y a évidemment un parallélisme entre les effets des narcotiques sur le potentiel de repos et leurs effets sur l'excitabilité (fig.8) : seuls les narcotiques dépolarisants ont produit des accroissements importants de l'excitabilité.

Il est bien connu qu'un courant électrique continu provoque dans la région de la cathode une dépolarisation de la membrane nerveuse et, si le courant n'est pas trop fort, une augmentation de l'excitabilité du nerf (catélectrotonus). L'anoxie et le potassium en excès dans la solution de Ringer provoquent l'un et l'autre une baisse du potentiel de repos qui coïncide avec une augmentation d'excitabilité. Si le potentiel de membrane est trop abaissé, l'excitabilité diminue et le bloc survient. Les narcotiques dépolarisants auraient donc sur l'excitabilité, avant que ne se manifeste l'effet narcotique proprement dit, des effets analogues à ceux d'un courant catélectrotonisant faible. Faut-il pousser plus loin l'analogie et dire que le bloc provoqué par les narcotiques dépolarisants est dû uniquement à la dépolarisation comme le bloc cathodique ou le bloc potassique ? Gallego (1948) l'a affirmé pour l'éthanol, en se basant sur le fait que le bloc provoqué par cet agent peut être levé par l'application d'un courant anélectrotonisant. Mais, Posternak et Arnold (1954) ont montré que le courant anodique est capable aussi de supprimer le bloc provoqué par des narcotiques n'ayant aucun effet sur le potentiel de repos, ou même augmentant ce potentiel. De plus, Posternak et Mangold (1949) ont démontré que la dépolarisation due au potassium doit atteindre un niveau plus profond pour supprimer la conduction que celui qui est atteint par l'alcool lorsque le bloc de conduction apparaît. La réduction du potentiel de repos produite par les alcools inférieurs n'est donc pas la cause essentielle du bloc de conduction, elle détermine par contre l'augmentation d'excitabilité qui peut survenir sous leur action.

L'éther à une concentration bloquant 50 % des fibres Aα en 30 minutes environ détermine une légère hyperpolarisation (Posternak, communication personnelle). A une concentration plus forte, l'hyperpolarisation n'est que transitoire; une dépolarisation lui succède (Lorente de Nò, 1947). Cette évolution complexe explique peut-être la variabilité des effets de ce corps sur l'excitabilité.

Cette explication de l'effet des narcotiques sur l'excitabilité par leur effet sur le potentiel de repos permet de comprendre les résultats des chercheurs qui ont signalé des différences entre les effets de divers narcotiques. Ainsi, Arvanitaki et Chalazonitis (1950) étudiant les effets de l'éther, du chloroforme et de l'uréthane, ont observé que sur l'axone géant de sépia, les deux premiers de ces corps étaient capables à la fois de dépolariser la membrane de l'axone et d'augmenter l'excitabilité pendant une phase que les auteurs ont dénommée "prénarcotique"; l'uréthane ne provoquait pas de surexcitabilité et ne dépolarisait pas la membrane. Les auteurs n'ont pas manqué de signaler cette coïncidence de la dépolarisation et de la phase

de surexcitabilité "prénarcotique". Coraboeuf et ses collaborateurs (1955) ont décrit des états de surexcitabilité transitoire du nerf de grenouille au début de l'action du chloroforme, de l'éthanol, du sulfure de carbone, du chlorure de carbone, mais n'en ont constaté ni avec l'acétone, ni le benzène, ni l'éther. L'explication qui est donnée ici peut s'appliquer aux résultats de Coraboeuf; en effet, la dichlorométhane et le sulfure de carbone sont comme l'éthanol et le chloroforme des agents dépolarisants (Posternak, communication personnelle). Il y a cependant discordance entre les résultats de Coraboeuf avec l'acétone et ceux qui sont présentés ici; elle paraît attribuable à une question de technique: les concentrations utilisées par Coraboeuf sont peut-être trop fortes pour permettre la mise en évidence d'une phase de surexcitabilité. La même remarque s'applique à celles des expériences de Klensch (1949) qui ont été effectuées avec de l'éthanol à 10 et à 20 %; la surexcitabilité est alors si fugace qu'elle peut échapper à l'observation. C'est probablement aussi pour des raisons de technique que Wright (1947) n'a pas trouvé une baisse de seuil au début de l'action de l'éthanol; en effet, les intervalles entre ses mesures de seuil étaient relativement longs, de sorte que la phase de surexcitabilité a pu se dérouler entre deux mesures.

La comparaison des effets d'un alcool dépolarisant et d'une solution de Ringer enrichie en KCl sur l'excitabilité et la conduction est intéressante. Le périnèvre, qui constitue une barrière importante pour le KCl comme pour tous les corps ionisés (Feng et Liu, 1949); Crescitelli, 1951) a été conservé dans tous les essais. C'est pourquoi une concentration aussi importante que 50 mM/l a été nécessaire pour que les effets du potassium sur la conduction s'établissent aussi rapidement que ceux de l'éthanol. La figure 7 qui illustre une telle expérience a été discutée au chapitre des résultats. Une remarque reste à faire: sous l'action du KCl, le P.A. ne commence à diminuer que 10 minutes environ après le début de la baisse de seuil; avec l'éthanol un tel retard n'apparaît pas. Cette différence peut s'expliquer de la manière suivante: le bloc potassique est dû à la dépolarisation de la membrane; il survient lorsqu'elle atteint un certain niveau critique. La dépolarisation amène ainsi une baisse du seuil qui ensuite fait place au bloc, dès que le potentiel de membrane est suffisamment diminué. Sous l'action des narcotiques dépolarisants, par contre, le seuil s'abaisse d'abord par suite de la diminution du potentiel de membrane, puis il s'élève rapidement, cette phase de sous-excitabilité, qui peut mener au bloc, étant la manifestation de l'action narcotique proprement dite. Tout se passe comme si la courbe des seuils était la résultante de deux effets, l'un, surtout marqué initialement, significatif de

l'état de polarisation de la membrane, l'autre, qui se développe plus lentement, constituant la narcose même. Avec les narcotiques dépolari-
sants, l'effet initial consiste en une augmentation de l'excitabilité; avec les narcotique hyperpolarisants, les deux effets se font dans le même sens, celui de l'abaissement de l'excitabilité, et sont alors difficiles à dissocier.

3. EFFETS DES NARCOTIQUES SUR LA COURBE VOLTAGE LIMINAIRE-

DUREE DU STIMULUS ET SUR LA CHRONAXIE

Plusieurs auteurs ont montré que lorsqu'une influence extérieure (narcotiques, rayons X, polarisation électrique) modifie la rhéobase, la chronaxie change aussi mais dans le sens opposé. Bonnet et Lélu (1933); Tasaki (1938); Klensch (1949), Gerstner (1956). Ces effets correspondent à des changements de la courbe intensité-durée (voltage liminaire-durée du stimulus) qui se manifestent également par des changements du rapport V/V_0 , défini plus haut (p.17). Ces variations opposées de la rhéobase et de la chronaxie signifient que les changements sont relativement plus importants avec un stimulus de longue durée qu'avec un stimulus bref. C'est ce que montre également le travail de Hou (1931), réalisé sur le nerf de grenouille avec l'alcool, l'uréthane et la psicaïne.

Ces relations entre rhéobase et chronaxie peuvent être tirées de l'équation classique de Weiss qui exprime la relation entre le voltage liminaire du stimulus et sa durée pour l'excitation par le courant continu :

$$V = \frac{b}{t} + a$$

où V = voltage liminaire

b = constante

t = durée du stimulus

a = constante correspondant à la rhéobase théorique pour $t = \infty$

On en tire la chronaxie T lorsque $V = 2a$

$$T = t_V = 2a = \frac{b}{a}$$

Donc, la chronaxie est inversement proportionnelle à la rhéobase. Les résultats décrits page 18 s'accordent avec cette équation: les variations individuelles des préparations de contrôle ainsi que la

narcose déterminent des variations en sens inverse de ces deux paramètres.

L'analyse d'autres expressions formelles de l'excitation permet d'envisager l'effet de la narcose sur l'évolution temporelle des processus d'excitation. La chronaxie peut être tirée de la formule classique de Hill de l'excitation électrique du nerf par le courant continu:

$$\frac{I}{I_0} = \frac{1}{1 - e^{-t/k}}$$

où I = intensité du stimulus
 I_0 = rhéobase
 t = durée du stimulus
 k = constante de temps de l'excitation (plus k est grand, plus lentement se développe l'action du stimulus).

En effet, pour $I = 2 I_0$, t = chronaxie
 t = chronaxie = $T = 0,69k$

Qu'un changement de chronaxie implique un changement de k , c'est ce que constate Bouman (1937), dans des essais où il examine l'effet de l'électrotonus sur l'excitabilité du nerf: le catélectrotonus modéré provoque une augmentation de k et par conséquent de la chronaxie, alors que l'anélectrotonus le fait diminuer. On retrouve l'analogie des effets de l'électrotonus et de ceux des narcotiques à concentrations faiblement actives; le catélectrotonus comme les alcools dépolarisants est capable d'augmenter la chronaxie tout en diminuant la rhéobase. Tasaki, (1938) sur la fibre isolée, montre que dans le nerf narcotisé à l'uréthane, la chronaxie diminue et que sous l'action de l'anélectrotonus la chronaxie diminue également, alors que le catélectrotonus la fait augmenter.

4. EFFETS DES NARCOTIQUES SUR LA VITESSE DE CONDUCTION

Au début de l'action de certains narcotiques, on peut observer une accélération de la conduction; elle fait place à un ralentissement qui survient toujours lorsque la narcose progresse.

Des précautions sont nécessaires pour mesurer la vitesse de conduction. En effet, certaines conditions ambiantes peuvent

influer sur cette vitesse, par exemple la conductibilité électrique du milieu et la température. Cette dernière n'a pu intervenir de façon appréciable, ses écarts au cours d'une même expérience n'ayant pas dépassé 1 1/2° C. Quant à la conductibilité électrique elle était la plus grande lorsque le nerf baignait dans la solution de Ringer normale; l'addition de narcotiques à cette solution, en diluant les électrolytes, diminuait la conductibilité. Cette dilution des électrolytes est d'autant moins importante que le narcotique est plus puissant et elle n'intervient de manière appréciable que lors des narcoses avec le méthanol, l'éthanol et l'acétone; elle ne peut par elle-même produire une accélération mais peut au contraire diminuer ou masquer une accélération éventuelle sous l'action du narcotique. Un autre facteur intervient dans la mesure du temps de conduction: c'est la période de latence au lieu de stimulation. Les longueurs relativement grandes du nerf et du segment traité, respectivement d'environ 100 et 60 mm, diminuent l'importance relative de cet élément, qui n'intervient d'ailleurs plus lorsque l'on ne fait que comparer des changements de vitesse de conduction. Il n'en a pas été tenu compte dans ces essais.

La dépolarisation et l'augmentation d'excitabilité provoquées par certains narcotiques dépolarisants, peuvent être rapprochées des effets semblables produits par un catélectrotonus modéré. Rutherford (1868) a montré que la vitesse de conduction était diminuée sous l'anode et sous la cathode d'un circuit polarisant le nerf si le courant était suffisamment fort, alors qu'avec un courant plus faible, la conduction était accélérée ou normale sous la cathode. Bishop et Erlanger (1929) par la méthode électrophysiologique, ont montré que le P.A. ne parcourait pas, avec une vitesse uniforme, un nerf auquel était appliqué un courant de polarisation. En approchant de l'anode du circuit polarisant, le P.A. est ralenti, puis il reprend progressivement sa vitesse normale en quittant l'anode et en s'approchant de la cathode; sous la cathode il atteint une vitesse supérieure à la vitesse normale, qu'il retrouve au-delà de la cathode. Les mêmes auteurs ont montré également que ces variations de vitesse de conduction correspondent à peu près à des variations de l'amplitude du P.A. et du seuil d'excitabilité du nerf: l'amplitude du P.A. et le seuil sont maximums dans la région anodique; ils sont minimums sous la cathode. C'est de l'importance relative de ces deux caractéristiques que dépend, entre autres, la vitesse de conduction, l'augmentation de l'amplitude du P.A. (c'est-à-dire le pouvoir stimulant des circuits locaux) favorisant la propagation de l'influx, de même que l'abaissement du seuil.

Grâce à un dispositif permettant d'établir un électrotonus uniforme dans un segment de nerf de 3 cm de longueur, Taylor (1953)

a pu montrer que la vitesse de conduction est diminuée dans le segment soumis à une polarisation anodique d'autant plus fortement que le courant est plus intense, Lorsque le courant est suffisant, la conduction est bloquée. Avec une polarisation cathodique, la vitesse de conduction peut augmenter ou rester inchangée, si le courant est faible; s'il est plus fort, la vitesse diminue d'autant plus que l'intensité du courant est plus forte jusqu'à ce que le bloc de conduction apparaisse.

Il semble que l'accélération catélectrotonique puisse s'expliquer par une augmentation d'excitabilité relativement plus importante que la baisse de hauteur concomitante du P.A. Pour le ralentissement anodique, on peut admettre que l'augmentation de hauteur du P.A. est relativement moins importante que la hausse concomitante du seuil d'excitabilité.

La dépolarisation de la membrane obtenue sous l'action d'un narcotique tel que le méthanol est relativement faible, n'atteignant qu'à peine 10 % du potentiel de membrane normal. Si elle est suffisante pour abaisser le seuil de façon spectaculaire, on peut imaginer qu'elle ne diminue pas la hauteur du P.A. de façon comparable. On se trouverait alors dans une situation plus favorable à la propagation de l'influx, d'où l'accélération de la conduction. Le facteur le plus important serait alors le changement d'excitabilité.

Dans les expériences sur la fibre nerveuse, la vitesse de conduction a pu diminuer de plus de 40 % de sa valeur de contrôle sans que la conduction ne soit supprimée. D'autre part, en extrapolant les courbes d'augmentation du temps de conduction dans les cas où la fibre a été bloquée, on s'aperçoit que le bloc survient lorsque la vitesse est diminuée d'environ 40 % et ceci pour toutes les substances examinées. Or, Taylor indique que le bloc survient dans ses expériences, que ce soit sous l'effet du courant cathodique ou du courant anodique, lorsque la vitesse de conduction est diminuée d'un peu plus de 40 %. Cette nouvelle analogie n'est cependant pas un argument en faveur de l'affirmation que le bloc narcotique est dû à la dépolarisation puisque le même effet se retrouve avec l'hyperpolarisation anodique. Tout semble se passer comme si la vitesse de conduction ne pouvait pas diminuer au-delà d'une certaine valeur sans que la conduction ne devienne impossible. Les narcotiques diminuant l'excitabilité et probablement diminuant la hauteur du potentiel d'action amèneraient un ralentissement progressif de la conduction jusqu'à ce que le bloc survienne.

Les alcools méthylique et éthylique, qui augmentent l'excitabilité au début de leur action, peuvent accélérer la vitesse de conduction. Parmi les autres narcotiques dépolarisants seul le chloro-

forme a provoqué une accélération dans un essai. L'uréthane qui n'a jamais augmenté l'excitabilité a cependant dans deux essais sur trois accéléré la conduction; il se peut que l'augmentation d'amplitude du P.A. qu'il provoque (Rudolph, 1953) est relativement plus importante que la diminution d'excitabilité due à son action hyperpolarisante. Seul le ralentissement que l'on trouve avec tous les narcotiques étudiés paraît être un effet narcotique proprement dit, correspondant à une baisse du P.A. simultanée d'une élévation du seuil d'excitabilité.

5.

LE STADE D'EXCITATION DE L'ANESTHESIE GENERALE

Avec plusieurs narcotiques, l'anesthésie générale des animaux supérieurs et de l'homme commence par provoquer des phénomènes d'excitation. Selon les conceptions classiques, ce stade d'excitation dépend de la dépression par les narcotiques de centres nerveux supérieurs exerçant un contrôle inhibiteur sur des régions qui leur sont subordonnées. Il est toutefois concevable qu'avec les narcotiques dépolarisants une action excitatrice directe comparable à celle que l'on observe sur les fibres périphériques se joigne au processus de suppression généralement admis. Larrabee et Posternak (1952) ont donné à cette idée un soutien expérimental lorsqu'ils ont montré que l'éthanol pouvait à certaines concentrations augmenter l'excitabilité des cellules ganglionnaires sympathiques chez le Chat, ce qui indique que, pour cette substance tout au moins, la surexcitabilité peut aussi intervenir sur le soma neuronique. Ainsi certaines manifestations de l'ivresse, qui correspondent au stade d'excitation d'une anesthésie générale éthylique, sont peut-être dues non seulement à la suppression d'influences inhibitrices mais aussi à une augmentation d'excitabilité de certains neurones par action directe de l'alcool.

VI. RESUME ET CONCLUSIONS

Les modifications de l'excitabilité et de la vitesse de conduction provoquées par des narcotiques ont été étudiées par des techniques électrophysiologiques sur les fibres de type A α du nerf sciatique-péronier de la Grenouille (*Rana esculenta*). Le nerf a été stimulé en amont du segment narcotisé et le potentiel d'action (P.A.) recueilli en aval. La baisse d'amplitude du P.A. a servi de mesure de la narcose. Les modifications de l'excitabilité ont été mesurées par stimulation du segment soumis à l'action du narcotique. La vitesse de conduction a été calculée à partir d'enregistrements dérivés d'une seule fibre α .

Les effets des huit premiers alcools aliphatiques primaires, de l'acétone, de l'uréthane, de l'éther et du chloroforme ont été observés. Le pouvoir narcotique de ces substances diffère considérablement; pour que la comparaison de leurs effets soit possible, elles ont été utilisées à des concentrations isonarcotiques, c'est-à-dire bloquant la conduction dans une même proportion de fibres A α en un temps donné. Dans une partie des expériences, les effets ont été mesurés après 30 minutes d'action du narcotique, temps au cours duquel un état d'équilibre est en général atteint. Dans d'autres expériences, les modifications provoquées par les narcotiques ont été suivies dès le début de leur action.

Les résultats obtenus sont les suivants :

- 1) Tous les narcotiques examinés ont diminué l'excitabilité (augmentation de la rhéobase) lorsqu'ils ont été utilisés à des concentrations suffisamment fortes pour bloquer une grande proportion des fibres A α .
- 2) A des concentrations plus faibles, ne réduisant pas le P.A. ou ne bloquant la conduction que dans une faible partie des fibres A α , le méthanol, l'éthanol et l'acétone agissant pendant 30 minutes peuvent augmenter l'excitabilité.
- 3) Une augmentation de l'excitabilité a également été observée au début de l'action du méthanol, de l'éthanol, du propanol, de l'acétone et du chloroforme appliqués à des concentrations bloquant la conduction dans environ 50 % des fibres A α en 30 minutes. Sous l'action des autres alcools examinés et de l'uréthane, l'excitabilité a diminué d'emblée. L'éther a parfois augmenté passagèrement l'excitabilité, les résultats variant d'une préparation à l'autre.

4) Les narcotiques qui ont augmenté significativement l'excitabilité sont tous des agents dépolarisants qui réduisent le potentiel de repos du nerf.

5) Le rapport V/V_0 , où V est le voltage liminaire d'un stimulus bref d'une durée de 0,05 ms et V_0 la rhéobase, a été calculé pour des préparations non soumises à l'action de narcotiques; une corrélation négative existe entre V_0 et V/V_0 : le rapport V/V_0 est d'autant plus élevé que la rhéobase de la préparation est plus basse.

Les variations de V/V_0 se font dans le même sens que celles de la chronaxie.

Sous l'action des narcotiques, V_0 et V/V_0 varient aussi en sens inverse : ainsi, pendant la phase de surexcitabilité produite par certains narcotiques, V/V_0 s'élève alors que V_0 s'abaisse; des variations opposées se produisent pendant la dépression narcotique. Les narcotiques modifient donc davantage l'excitabilité par des stimuli de longue durée que celle par des chocs brefs.

6) Le méthanol et l'éthanol ont accéléré la conduction dans une fibre A α au début de leur action; puis la conduction est de plus en plus ralentie et enfin supprimée. Le chloroforme a fait de même dans un essai sur quatre et l'uréthane dans deux essais sur trois. Les autres narcotiques n'ont jamais augmenté la vitesse de conduction.

La narcose proprement dite se manifeste par un ralentissement de la conduction et une diminution de l'excitabilité des fibres nerveuses quel que soit l'effet du narcotique examiné sur le potentiel de repos. Dans certaines circonstances cependant, des changements d'excitabilité et de vitesse de conduction peuvent apparaître, explicables par les effets du narcotique sur le potentiel de repos. C'est en particulier ce qui survient dans la phase initiale de l'action de certains narcotiques dépolarisants; l'action de ces substances est alors comparable à un catélectrotonus faible augmentant l'excitabilité et accélérant la conduction, mais rapidement l'effet narcotique prend le pas sur l'effet dépolarisant et la conduction se ralentit tandis que le seuil s'élève. Il est possible que la phase de surexcitabilité qui se manifeste au niveau cellulaire sous l'action de narcotiques dépolarisants joue un rôle dans le stade d'excitation de certaines anesthésies générales et de l'intoxication éthylique aiguë.

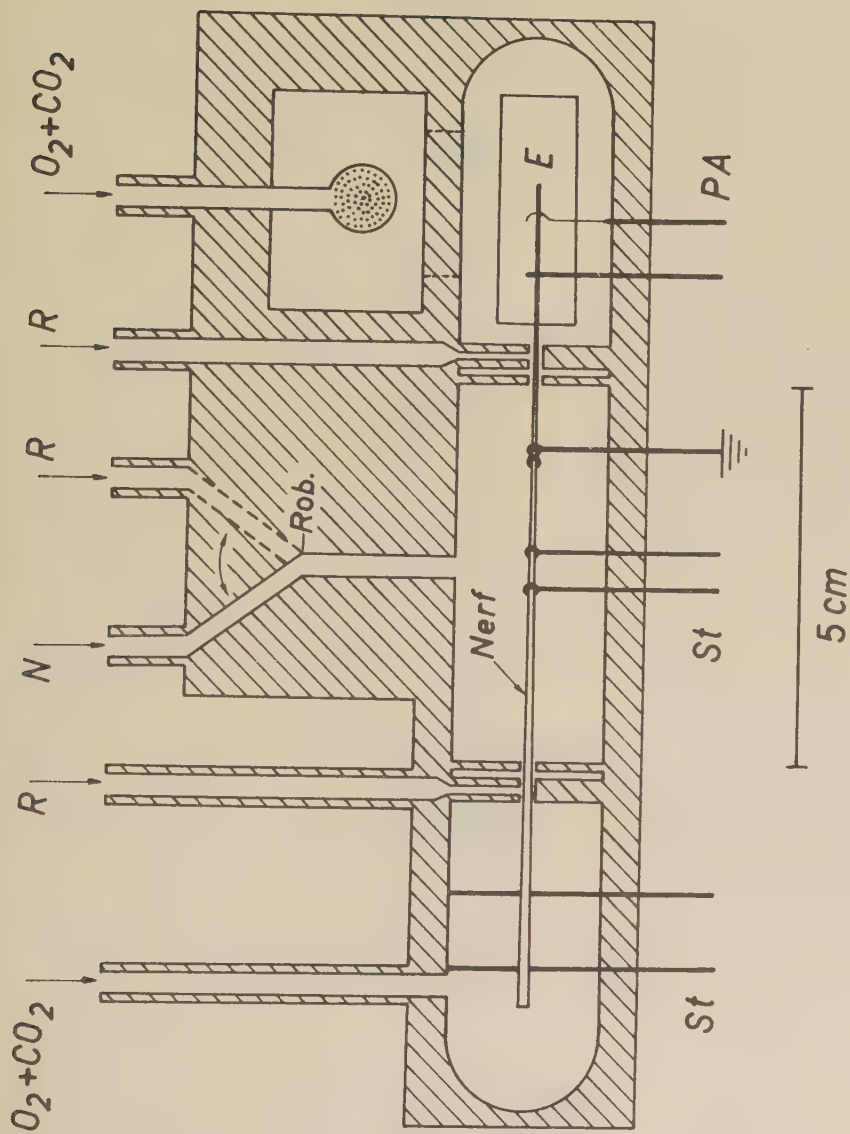
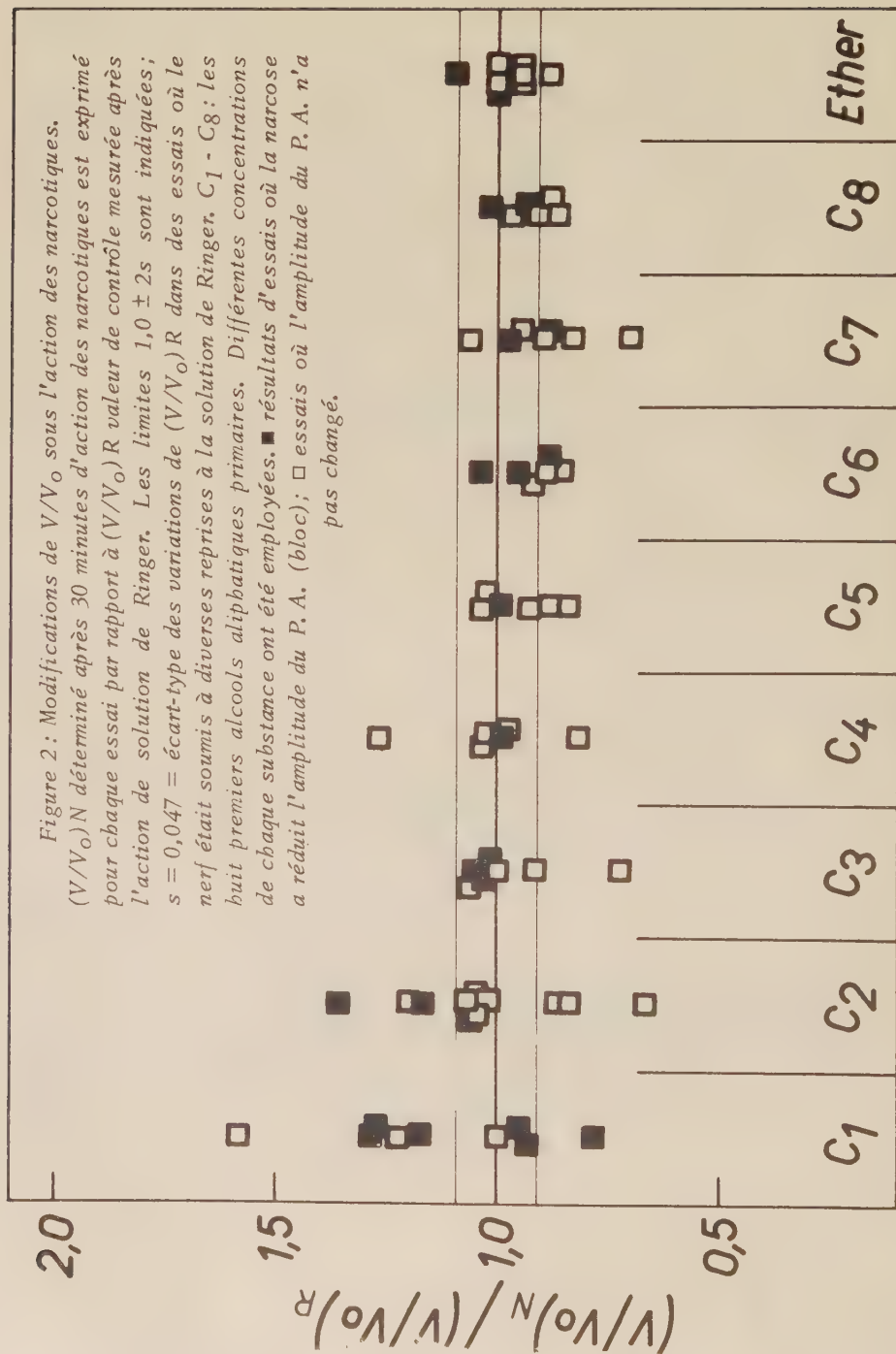


Figure 1: Chambre d'expérience B
 R = arrivée de la solution de Ringer. N = arrivée de la solution de narcotique. Rob = robinet.
 St = électrodes de stimulation. P. A. = électrodes de dérivation. E = écran protégeant le nerf
 des gouttelettes d'eau provenant du compartiment d'humidification.



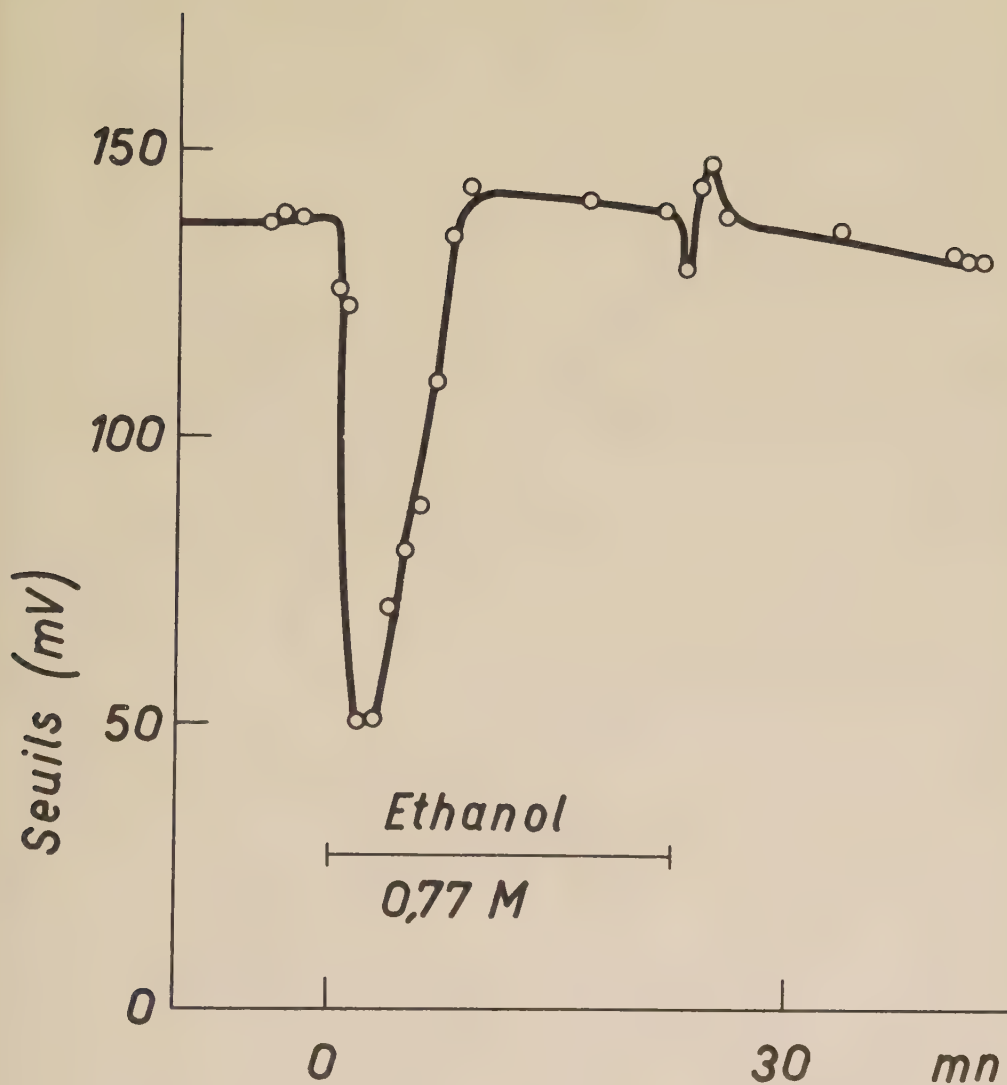


Figure 3:

Effets de l'éthanol sur le seuil d'excitabilité d'une préparation phalangienne.

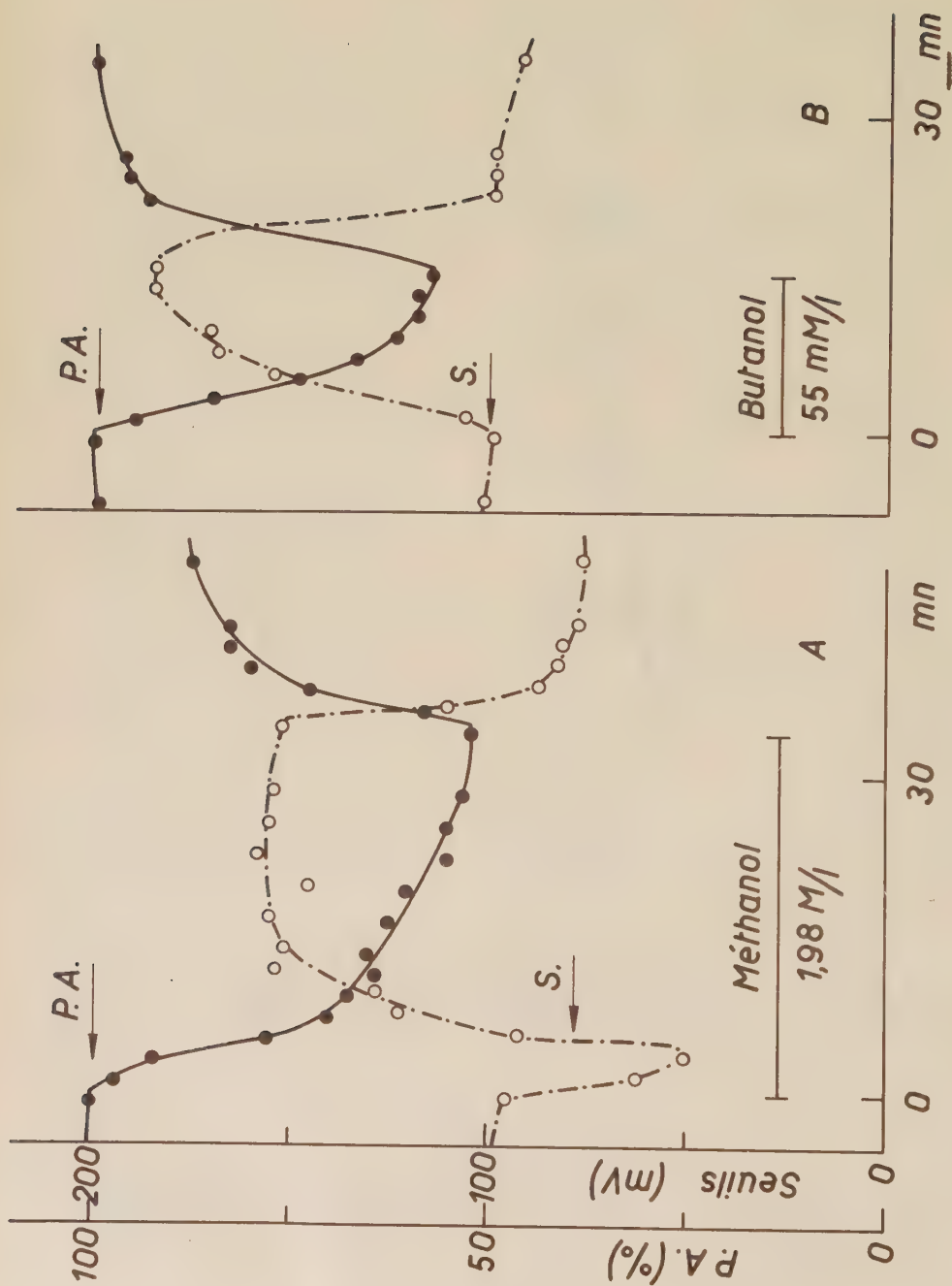


Figure 4: Evolution de la conduction (P. A.) et du seuil d'excitabilité sous l'action de concentrations isonarcotiques de méthanol (A) et de butanol (B). Le P. A. est indiqué en % de la valeur de contrôle; le seuil en mV.

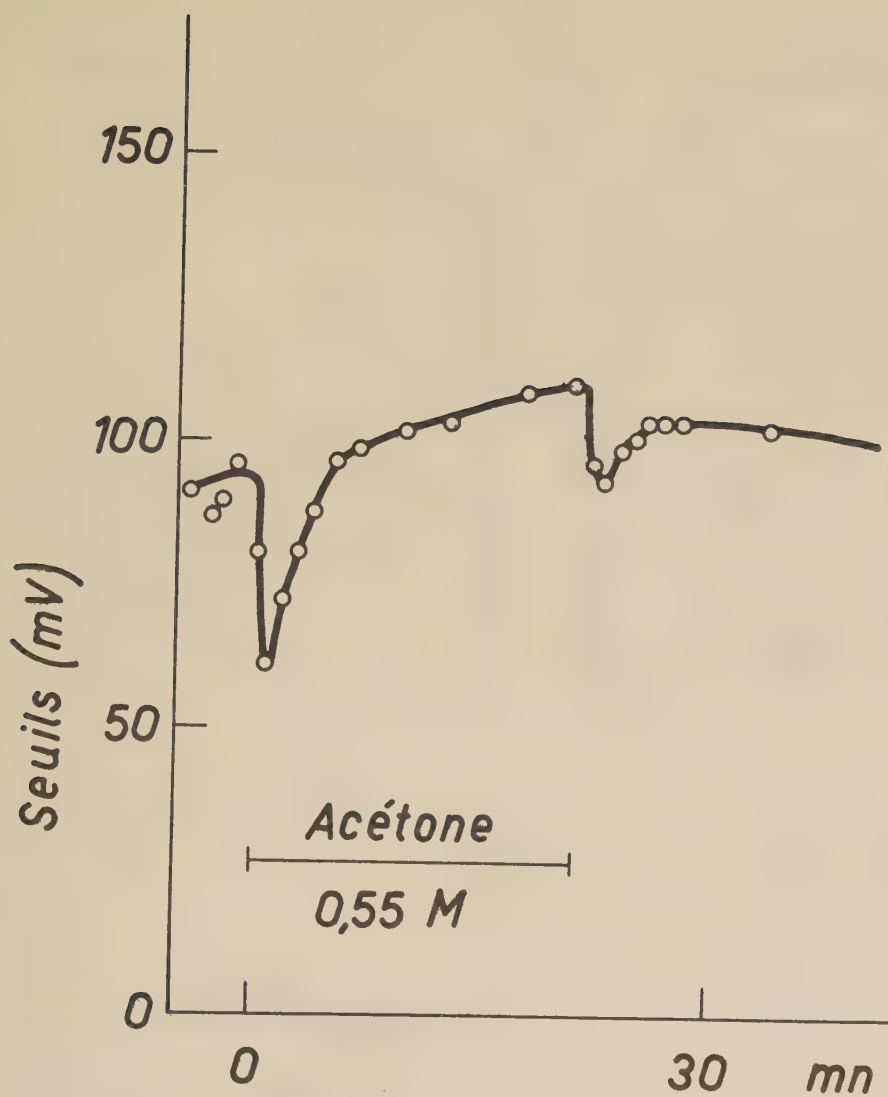


Figure 5

Effet de l'acétone sur le seuil d'excitabilité d'une préparation phalangienne.

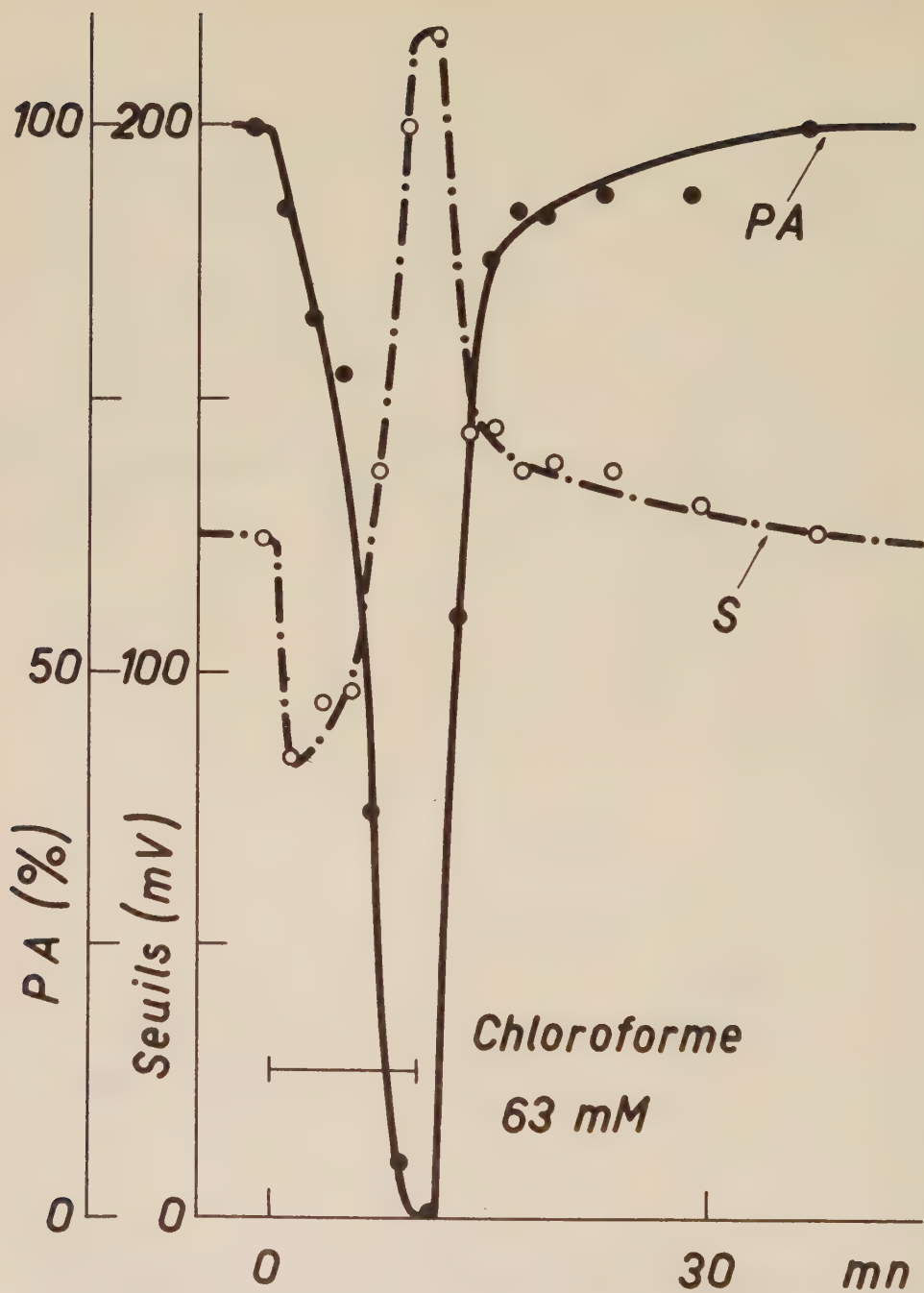


Figure 6 :

Evolution de la conduction (P.A.) et du seuil d'excitabilité sous l'action du chloroforme.

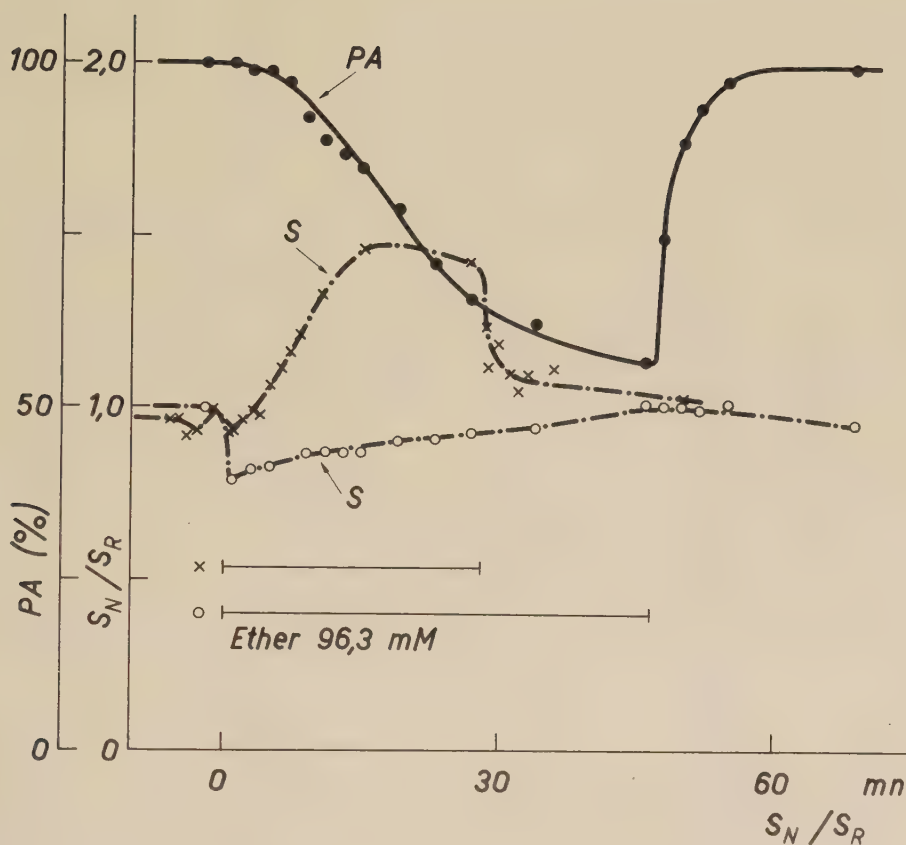


Figure 7 : Effets de la même concentration d'éther sur l'excitabilité de deux préparations différentes.

Afin de pouvoir comparer l'évolution du seuil d'excitabilité des deux préparations, la dernière mesure avant l'application du narcotique a été pour les deux essais exprimée par 1,0. Les autres mesures effectuées lors de ces essais ont été exprimées par rapport à cette valeur de contrôle.

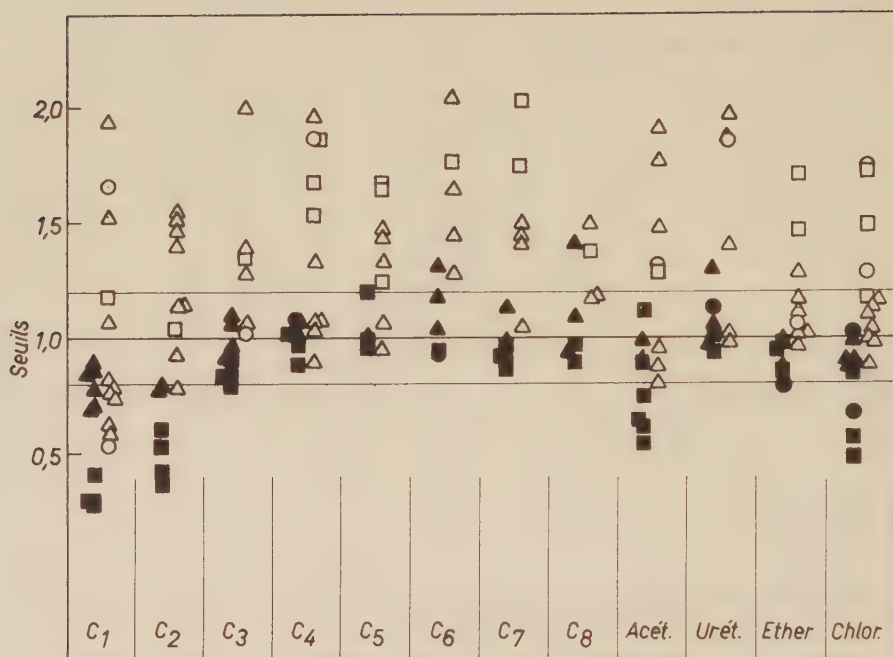


Figure 8 : Modification de l'excitabilité sous l'influence de divers narcotiques.

En ordonnées : seuils calculés par rapport au seuil de référence avant l'action du narcotique. Les résultats sont groupés en deux colonnes pour chacune des substances ; les symboles pleins à gauche, représentent les seuils mesurés, alors qu'aucune fibre A n'était bloquée ; les symboles de droite représentent les valeurs mesurées, alors que la hauteur du P.A. était diminuée ; les Δ se rapportent à la Technique N° I ; les $\circ$ à la Technique N° II A ; les $\square$ à la Technique N° II B. $C_1 - C_8$: les huit premiers alcools aliphatiques primaires. Acét. : acétone. Urét. : uréthane ; Chlor. : chloroforme. Les limites $1,0 \pm 2s$ pour la Technique N° II B sont indiquées.

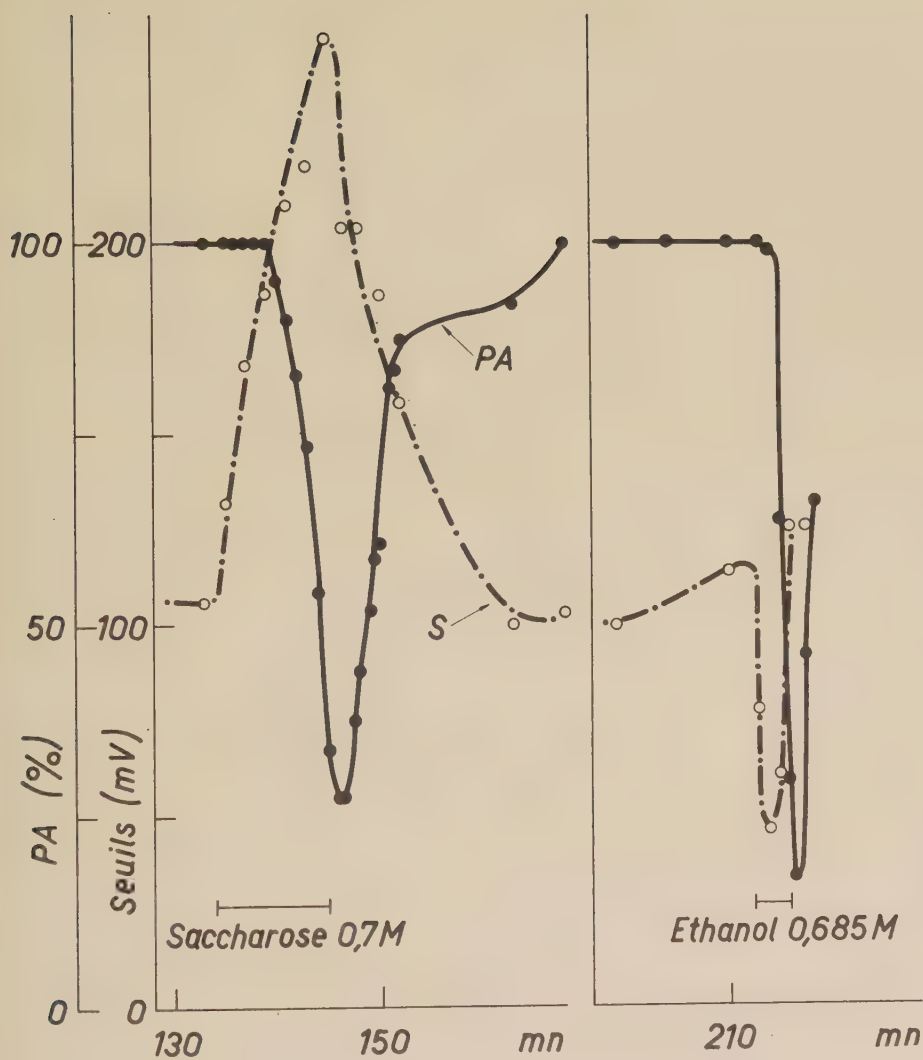


Figure 9 :

Comparaison des effets du saccharose hypertonique et de l'éthanol sur l'excitabilité et sur la conduction (P.A.) du nerf.

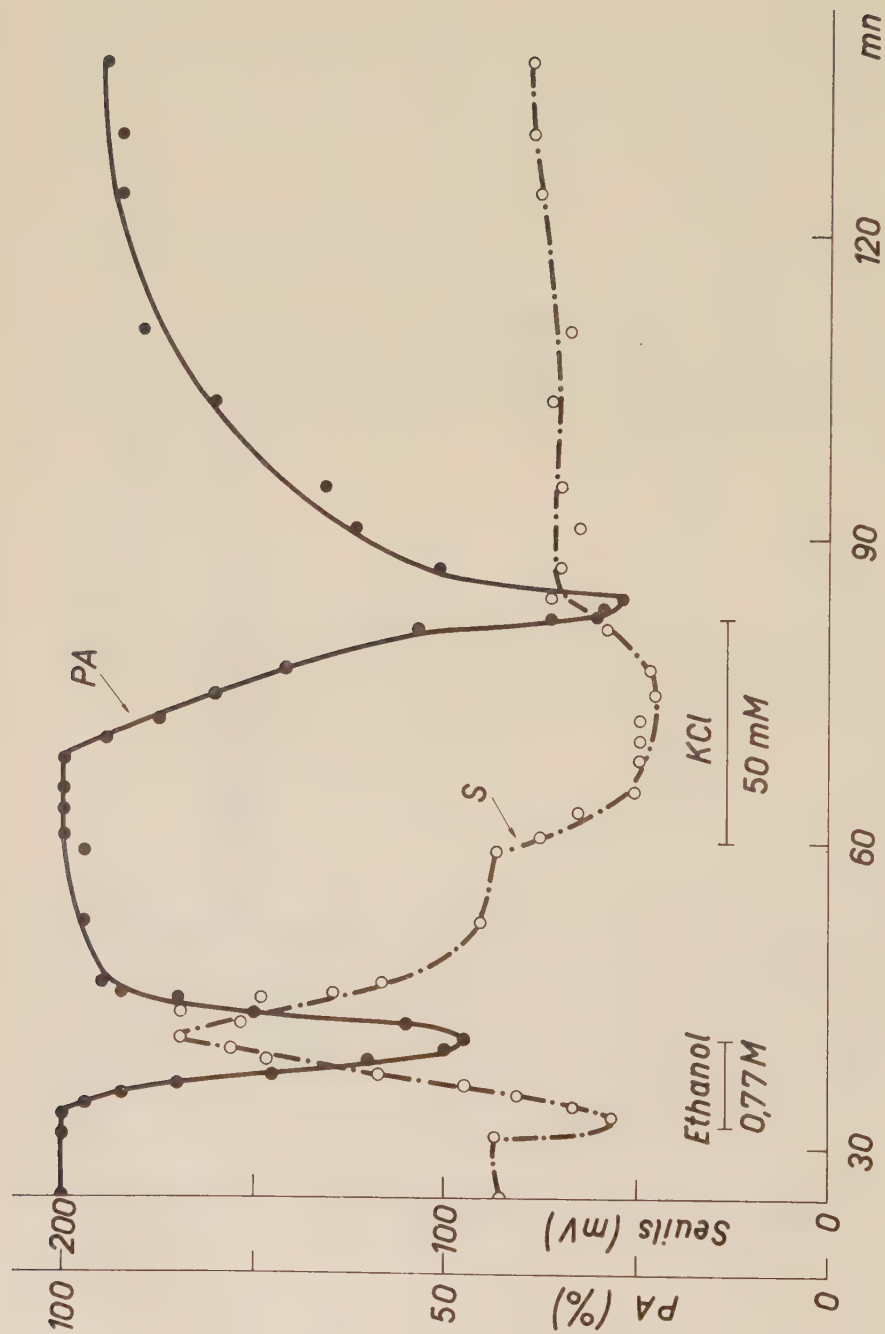


Figure 10 : Comparaison des effets d'une solution enrichie en potassium et d'une solution d'éthanol sur l'excitabilité et le P. A. d'un nerf.

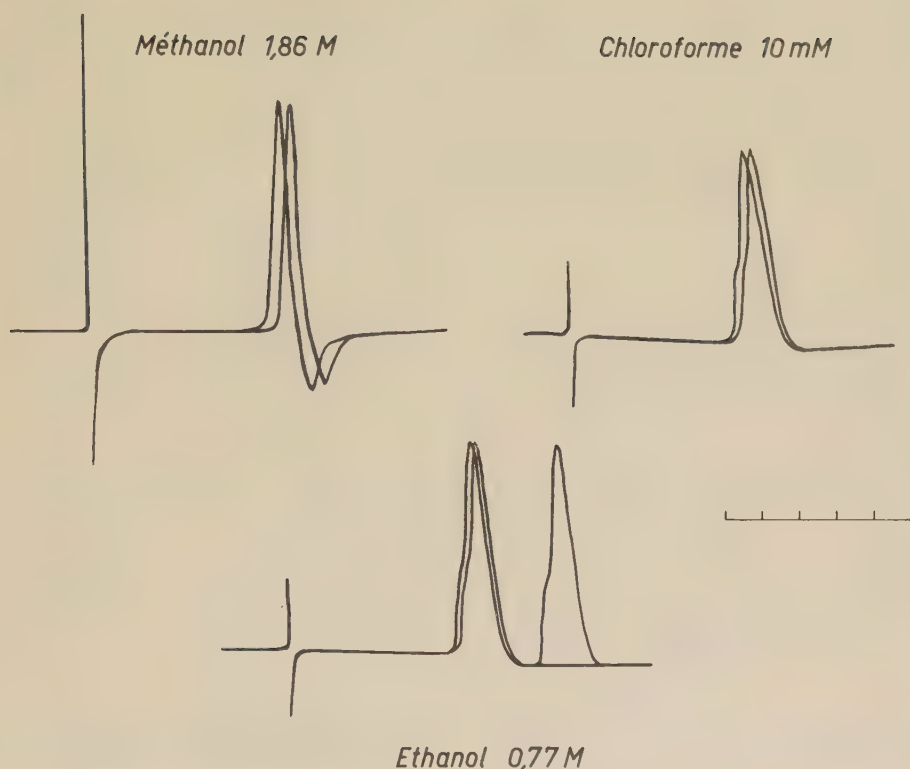
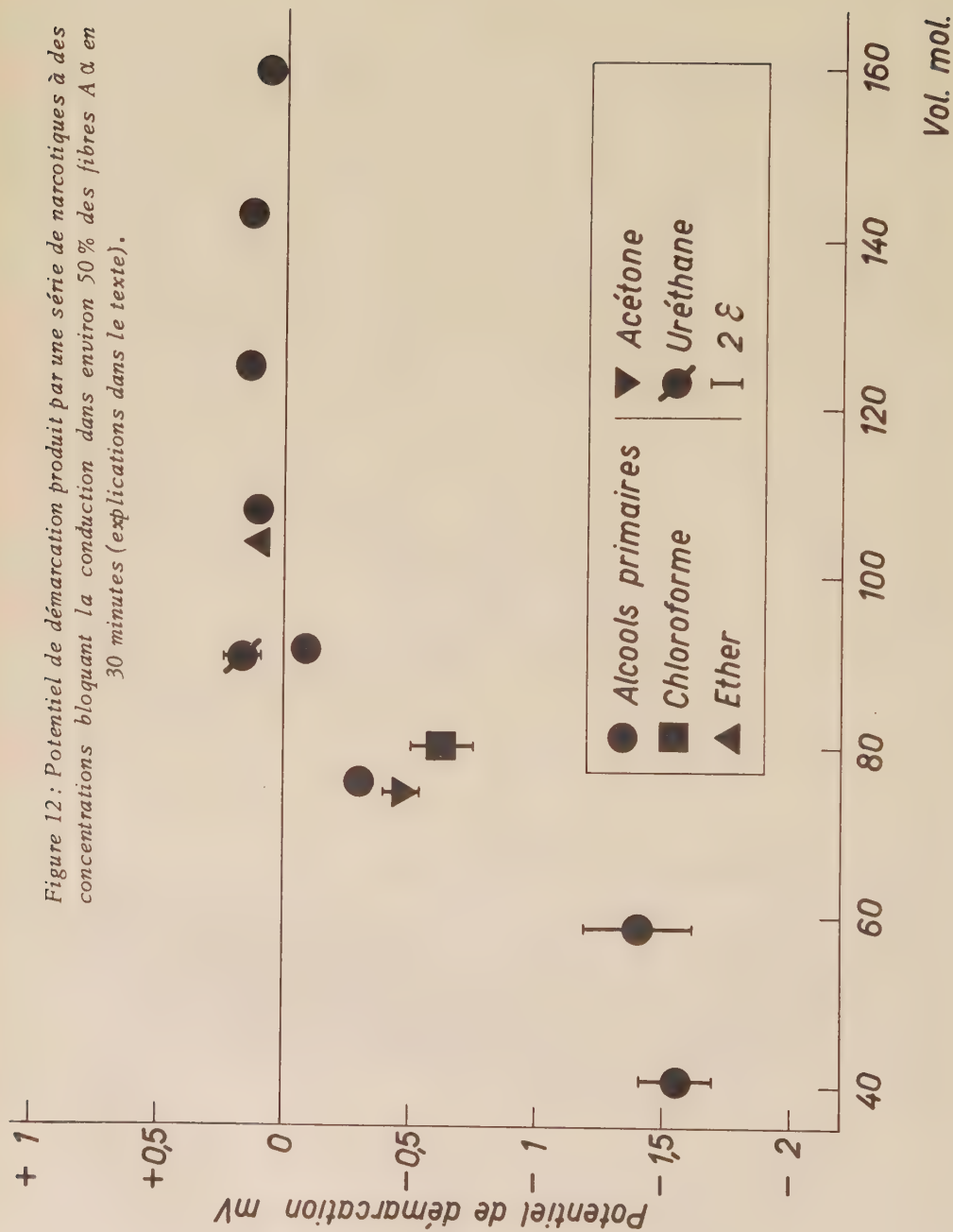


Figure 11: Accélération de la conduction sous l'influence des narcotiques.

Calques superposés de photographies de P. A. prises avant l'arrivée du narcotique et pendant son action. Sur chacun des graphiques, de gauche à droite, artefact produit par le stimulus électrique, P. A. pendant la phase d'accélération de la conduction, P. A. de contrôle avant la narcose. Le troisième P. A. représenté sous l'action de l'éthanol a été enregistré pendant la phase de ralentissement de la conduction. L'échelle de temps indique la milliseconde.

Figure 12 : Potentiel de démarcation produit par une série de narcotiques à des concentrations bloquant la conduction dans environ 50 % des fibres A α en 30 minutes (explications dans le texte).



VII. BIBLIOGRAPHIE

- Adrian, E.D. (1912) On the conduction of subnormal disturbances in normal nerve. *J. Physiol.*, 45, 389.
- Adrian, E.D. (1914) The relation between the size of the propagated disturbance and the rate of conduction in nerve. *J. Physiol.*, 48, 53.
- Arvanitaki, A. et Chalazonitis, N. (1951) Effets narcotiques sur les biopotentiels neuroniques et sur la catalyse respiratoire. *Mécanisme de la Narcose*. C.N.R.S. Paris, 195.
- Bishop, G.H. and Erlanger, J. (1926) The effect of polarization upon the activity of vertebrate nerve. *Amer. J. Physiol.*, 78, 630.
- Blair, E.A. and Erlanger, J. (1933) A comparison of the characteristics of axones through their individual electrical responses. *Amer. J. Physiol.*, 106, 524.
- Blume, W. (1925) Vergleichende Untersuchungen über die erregbarkeitssteigernde und lähmende Wirkung einige Narkotica am peripheren Nervenstamm, am Skelettmuskel und am motorischen Nervenende des Frosches. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol.*, 110, 46.
- Bonnet, R. et Lélou, P. (1933) Action comparée de divers alcools sur l'excitabilité nerveuse et musculaire. *Arch. internat. Pharmacodyn.*, 46, 13.
- Bouman, H.D. (1937) The effect of electrotonus on the excitability of nerve. *J. Physiol.*, 89, 32.
- Coraboeuf, E., Wallon, G. et Vincent, E. (1955) L'action de quelques narcotiques sur le nerf isolé de Batracien. *C.R. Soc. Biol.*, 149, 1251.
- Crescitelli, F. (1948) The dual action of carbamates on the resting potential of frog nerves. *J. Cell. and Comp. Physiol.* 32, 187.
- Crescitelli, F. (1951) Nerve sheath as a barrier to the action of certain substances. *Amer. J. Physiol.*, 155, 229.

- Davis, H., Forbes, A., Brunswick, D. and Mc Henry Hopkins, A. (1925)
Conduction without progressive decrement under alcohol
narcosis. *Amer. J. Physiol.*, 72, 177.
- Davis, H., Forbes, A., Brunswick, D. and Mc Henry Hopkins, A. (1926)
Studies of the nerve impulse. *Amer. J. Physiol.*, 76,
448.
- Dold, H. (1906) Über die Wirkung des Athylalkohols und ver-
wandter Alkohole auf das Froschherz. *Pflüger's Arch.*
112, 600.
- Efron, J. (1885) Beiträge zur Allgemeinen Nerven Physiologie.
Pflüger's Arch., 36, 467.
- Feng, T.P. and Li (1941) Alcohol and ketones on neuro-muscular junc-
tion. *Chin. J. Physiol.*, 16, 317.
- Feng, T.P. and Liu, Y.M. (1949) The connective tissue sheath of the
nerve as effective diffusion barrier. *J. Cell. and*
Comp. Physiol., 34, 1.
- Gad, J. (1889) Über Leitungsfähigkeit und Reizbarkeit der
Nerven in ihren Beziehungen zur Längs - und Querreg-
barkeit. *Ebenda* 1889.
- Gallego, A. (1948) The effect of ethyl. alcohol upon frog nerve.
J. Cell. and Comp. Physiol., 31, 97.
- Gerstner, H.B. (1956) Effect of High Intensity X Radiation on the A
group Fibers of the Frog's Sciatic Nerve. *Amer. J.*
Physiol., 184, 333.
- Heinbecker, P. and Bartley, S.H. (1940) Action of ether and nembital
on the nervous system. *J. Neurophysiol.*, 3, 219.
- Hou, Ch. L. (1931) Über die Veränderung der Reizzeit-Spannungs-
Kurve durch Narkose, Kälte und Veratrin. *Pflüger's*
Arch., 226, 676.
- Humboldt (1797) Versuche über die gereizte Muskel und Nerven-
faser, 2, Kap. Alkohol.
- Klensch, H. (1949) Über den Einfluss von Temperatur und Narkose
auf die Erregbarkeit und Erregungsleitung der Kalt-
blütnerven. *Pflüger's Arch.* 251, 513.
- v. Kries (1919)(cité par Klensch)
Pflüger's Arch., 176, 302.

- Laget, P., Posternak, J. et Mangold, R. (1951) Données électro-physiologiques sur l'action narcotique des alcools aliphatiques. Mécanisme de la Narcose. C.N.R.S. Paris, 189.
- Larrabee, M.G. and Posternak, J. (1952) Selective action of anesthetics on synapses and axons in mammalian sympathetic ganglia. J. Neuro-physiol., 15, 91.
- Linder, A. (1951) Statistische Methoden, Birkhäuser, Basel.
- Lorento de Nò, R. (1947) A study of nerve physiology: Studies from the Rockefeller Inst. for med. Res., 131 et 132.
- Monnier, A.M. et Lavigne, S. (1952) L'altération des caractéristiques d'excitation du nerf par leur mesure même, lorsque celle-ci met en oeuvre un courant de durée non-négligeable. J. Physiol. Paris, 44, 298.
- Posternak, J. et Arnold, E. (1954) Action de l'anélectrotonus et d'une solution hypersodique sur la conduction dans un nerf narcotisé. J. Physiol. Paris, 46, 502.
- Posternak, J. et Mangold, R. (1949) Action de narcotiques sur la conduction par les fibres nerveuses et sur leur potentiel de membrane. Helv. Physiol. Acta, 7, C55.
- Posternak, J. et Zahnd, G. (1953) Action de narcotiques sur la conduction par les fibres nerveuses et sur leur potentiel de membrane. Helv. Physiol. Acta, 11, C73.
- Rudolph, G. (1953) Das Verhalten der Nervenimpulse bei lokalen physikalischen und chemischen Einwirkungen auf den intakten Nerven. Ann. Univ. Saraviensis, 1, 102.
- Rutherford, W. (1868) Electrotonus. J. Anat. Physiol., 2, 87.
- Schmitt, O.H. (1948) (cité par Wyss, O.A.M.) Science, N.Y., 107, 432.
- Tasaki, I. (1938) The strength duration relation of the normal, polarized and narcotized nerve fiber. Amer. J. Physiol. 125, 367.
- Taylor, R.E. (1953) Velocity of conduction in frog nerve as modified by applied currents, KCl and CaCl₂. J. Cell. and Comp. Physiol., 42, 295.
- Voelkel, H. (1921) Die Beziehungen des Ruhestromes zur Erregbarkeit. Pflüger's Arch., 191, 200.

- Winterstein, H. (1926) Die Narkose. J. Springer. Berlin.
- Wright, E.B. (1947) The effect of asphixiation and narcosis on peripheral nerve polarization and conduction. Amer. J. Physiol., 148, 174.
- Wyss, O.A.M. (1949) Beiträge zur elektrophysiologische Methodik. Helv. Physiol. Acta, 7, 437.

